

Aus dem Institut für Physiologie der Humboldt-Universität zu Berlin
Direktor Prof. Dr. P.B. Persson

DISSERTATION

**Untersuchungen zur Entwicklung der
kardiorespiratorischen Interaktion anhand
gemeinsamer Rhythmen von Atmung und Herzaktion.
Longitudinalstudie der ersten sechs Lebensmonate
gesunder Säuglinge."**

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae
(Dr. med.)



vorgelegt der Medizinischen Fakultät
der Humboldt-Universität zu Berlin

von
Herrn Peter Aikele
geb. am 27.04.1967 in Dresden

Dekan: Prof. Dr. M. Dietel

Gutachter: 1. Prof. Dr. E. Schubert

2. Prof. Dr. D. Gmyrek

3. PD Dr. B. Schlüter

eingereicht im Dezember 1997

Datum der Promotion: 16.06.1998

Schlüsselwörter: kardiorespiratorische Interaktion, respiratorische Sinusarrhythmie, Entwicklung, Säugling

Abstrakt: Die vorliegende Arbeit untersuchte die Entwicklung nieder- und hochfrequenter rhythmischer kardiorespiratorischer gesunder Säuglinge. An 15 Probanden erfolgten im Schlaf im ersten Lebenshalbjahr jeweils 13 Messungen mit EKG-Ableitung und induktionsplethysmographischer Registrierung der thorakalen Atemexkursion. Schlafstadienbezogen erfolgten: • die Messung der Amplitude der respiratorischen Sinusarrhythmie (RSA), • die Bestimmung der größten negativen Korrelation zwischen Atemsignal und Herzperiodendauer-Zeitreihe (Kreuzkorrelationskoeffizient, KKK) mit der dazugehörigen Phasenverschiebung mittels Berechnung der Kreuzkorrelationsfunktion und • die Auswertung der Kohärenzspektren von Atmung und Herzaktion. RSA und KKK im ruhigen Schlaf nehmen im Verlauf des ersten Lebenshalbjahres zu. Der Verlauf ist nicht geradlinig, sondern weist signifikante Minima in den ersten Lebenstagen und am Ende der dritten Lebenswoche auf. Die Phasenverschiebung zwischen Atmung und RSA zeigt im ruhigen Schlaf Maxima am 7. und 21. Lebenstag ohne deutlichen Trend innerhalb des Beobachtungszeitraumes. RSA und KKK sind vom ersten Lebenstag an mit Atemfrequenz und Herzfrequenz negativ korreliert. RSA und KKK sind schlafstadienabhängig. Im Gegensatz zum ruhigen Schlaf konnte im aktiven Schlaf weder eine meßbare RSA, noch ein signifikanter KKK gefunden werden. Im Kohärenzspektrum waren jedoch ab dem 150. Lebenstag auch im aktiven Schlaf signifikante gemeinsame Rhythmen im Atemfrequenzbereich nachweisbar. Mit Hilfe der Kohärenzspektren konnten gemeinsame *niederfrequente* Rhythmen in Atmung und Herzaktion nur in 5.1 % aller Messungen im ruhigen Schlaf und nur in 3.1 % im aktiven Schlaf nachgewiesen werden. Die untersuchten Parameter der Interaktion von Atmung und Herzfrequenz Neugeborener unterscheiden sich von denen Erwachsener in den Absolutwerten. Für RSA und Phasenverschiebung zeigte sich jedoch, daß sich die Werte Erwachsener und Neugeborener nur an verschiedenen Punkten einer gemeinsamen "Arbeitskurve" befinden. Die Ergebnisse lassen auf eine schon zum Zeitpunkt der Geburt vorhandene Reife der kardiorespiratorischen Interaktion schließen.

Keywords: cardiorespiratory interaction, respiratory sinus arrhythmia, development, infant

Abstract: In the present paper the development of rhythmic cardiorespiratory interactions in low and high frequency ranges were investigated in healthy infants. Data come from a longitudinal study of 14 infants, who were examined for 13 times during sleep during the first 6 months of life. The electrocardiogram and the thoracic respiratory effort were recorded. For quiet and active sleep the following parameters of cardiorespiratory interaction were analysed: • the amplitude of respiratory sinus arrhythmia (RSA), • the highest negative correlation (KKK) and the corresponding phase delay between respiratory signal and time series of heart period duration by means of calculating the cross correlation function and • the coherence in the low and high frequency range. RSA and KKK increase in the first 6 months of life. The course is not linear and has maxima in the first days and at the end of third week. The phase delay shows maxima at 7th and 21st day. RSA and KKK are negatively correlated with the respiratory rate and the heart rate from the first day of life up to the 6th month of life. RSA and KKK depend on sleep state. In opposition to quiet sleep in active sleep neither a measurable RSA nor a significant KKK were found. Contrary, the coherence spectra showed common rhythms in the frequency range of the respiratory rate in the 5th and 6th month during active sleep. In the low frequency range common rhythms were observed only seldom, i.e. in 5.1 % of all measurements during quiet sleep and in 3.1 % during active sleep. The analysed parameters of cardiorespiratory interaction of newborns are different from that of adults regarding the absolute values. However the data suggest that the values of newborns and adults represent only different adjustments of a comparable control system. The results indicate a mature cardiorespiratory interaction in healthy newborns.

<u>1. Einleitung</u>	1
<u>2. Hypothesen</u>	8
<u>3. Methoden</u>	9
3.1. Probanden	9
3.2. <u>Meßplatz und Durchführung der Messungen</u>	11
3.2.1. <u>Meßplatz</u>	11
3.2.2. <i>EKG - Registrierung</i>	12
3.2.3. <i>Registrierung der Atmung</i>	12
3.2.4. <i>Registrierung von Vigilanzkriterien</i>	13
3.2.5. <i>Durchführung der Longitudinalstudie</i>	13
3.3. <u>Auswertung</u>	14
3.3.1. <i>Klassifikation der Schlafstadien</i>	14
3.3.2. <i>Signalaufbereitung</i>	17
3.3.3. <i>Auswahl der Rohdaten</i>	17
3.3.4. <i>Messung der RSA</i>	17
3.3.5. <i>Die Bestimmung der größten negativen Kreuzkorrelation zwischen Atmung und Herzperiodendauer-Zeitreihe und deren Phasenverschiebung</i>	18
3.3.6. <i>Die Berechnung der Kohärenzspektren</i>	21
3.3.7. <i>Die Ermittlung von Herz- und Atemfrequenz</i>	23
3.3.8. <i>Die statistische Auswertung</i>	23
<u>4. Ergebnisse</u>	25
4.1. <u>Die Respiratorische Sinusarrhythmie</u>	25
4.1.1. <i>Die Entwicklung der Respiratorischen Sinusarrhythmie im ersten Lebenshalbjahr im ruhigen Schlaf</i>	25
4.1.2. <i>Die Untersuchung der RSA im ruhigen Schlaf auf mögliche Einflußgrößen</i>	30
4.1.3. <i>Die Entwicklung der Respiratorischen Sinusarrhythmie im ersten Lebenshalbjahr im aktiven Schlaf</i>	41
4.2. <u>Die Kreuzkorrelation zwischen Atmung und Herzfrequenz</u>	42
4.2.1. <i>Die Entwicklung der größten negativen Kreuzkorrelation im ersten Lebenshalbjahr im ruhigen Schlaf</i>	42

4.2.2. Die Untersuchung des Kreuzkorrelationskoeffizienten zwischen Atmung und Herzfrequenz im ruhigen Schlaf auf mögliche Einflußgrößen	45
4.2.3. Die Entwicklung der größten negativen Kreuzkorrelation zwischen Atmung und Herzaktion im ersten Lebenshalbjahr im aktiven Schlaf	51
4.3. Die Phasenverschiebung zwischen Atmung und Herzaktion	52
4.3.1. Die Entwicklung der Phasenverschiebung im ersten Lebenshalbjahr im ruhigen Schlaf	52
4.3.2. Die Untersuchung der Phasenverschiebung im ruhigen Schlaf auf mögliche Einflußgrößen	54
4.3.2. Die Entwicklung der Phasenverschiebung im ersten Lebenshalbjahr im aktiven Schlaf	56
4.4. Die Entwicklung der Kohärenzspektren von Atmung und mittels Splinefunktion interpolierter HPD-Zeitreihe	57
4.4.1. Die Entwicklung der Kohärenz des HF-Maximums im ersten Lebenshalbjahr im ruhigen und aktiven Schlaf	57
4.4.2. Die Entwicklung der Frequenz des HF-Maximums im ersten Lebenshalbjahr im ruhigen und aktiven Schlaf	60
4.4.3. Die Entwicklung der Kohärenz und der Frequenz des LF-Maximums im ersten Lebenshalbjahr im ruhigen und aktiven Schlaf	64
<u>5. Diskussion</u>	65
5.1. Die Entwicklung der Stärke der Interaktion von Atmung und Herzfrequenz im hochfrequenten Bereich	65
5.2. Die Entwicklung der Phasenverschiebung zwischen Atmung und Herzaktion	77
5.3. Die Entwicklung der rhythmischen Interaktion im niederfrequenten Bereich (LF-Maximum des Kohärenzspektrums)	80
<u>6. Zusammenfassung</u>	84
<u>7. Literaturverzeichnis</u>	87

1. Einleitung

1994 spielten in Deutschland bei 46 % aller Todesfälle im ersten Lebensjahr Unreife und kardiorespiratorische Störungen eine wesentliche Rolle (108). Der Anteil des Syndromes des Plötzlichen Kindstodes (SIDS) an allen Todesfällen im ersten Lebensmonat betrug 3 %, vom ersten Lebensmonat bis zum vollendeten ersten Lebensjahr 37 %. Das Maximum der SIDS-Fälle ereignet dabei zwischen erstem und fünftem Lebensmonat (4, 10, 57, 68, 112).

Um Kinder mit einem erhöhten Risiko zu erkennen und entsprechend prophylaktisch tätig werden zu können, ist die genaue Kenntnis der normalen Entwicklung des für die Aufrechterhaltung der Homöostase des kindlichen Organismus entscheidenden kardiorespiratorischen Systems notwendig.

Der Zustand der Homöostase, d.h. die weitgehende Konstanz gelöster Stoffe, der Temperatur und des pH, ist die Grundvoraussetzung für die normale Funktion aller Zellen. Ein wesentlicher Teil der Homöostase ist die gleichbleibende und ausreichende Sauerstoffversorgung des Organismus. Dafür ist ein suffizientes kardiorespiratorisches System mit fein aufeinander abgestimmter kardialer und respiratorischer Steuerung notwendig, was durch vielfältige Interaktionen innerhalb des kardiorespiratorischen Systems erreicht wird.

Ziel dieser Studie ist es, einige Lücken in der Kenntnis der physiologischen Entwicklung der kardiorespiratorischen Interaktion beim Menschen im ersten Lebenshalbjahr zu schließen. Aufgrund der durch Curzi-Dascalova et al. (22), Hoppenbrouwers et al. (55), Schäfer (101) und Vecchierini-Blineau (111) nachgewiesenen großen interindividuellen Variabilität der Parameter von Atmung und Herzaktion können Erkenntnisse über deren Entwicklung am besten durch Longitudinalstudien gewonnen werden. Zur Entwicklung kardiorespiratorischer Parameter wurden bisher nur wenige Longitudinalstudien durchgeführt. Litscher et al. (74) untersuchte mit halbjährlicher Meßfrequenz die Entwicklung von Herz- und Atemfrequenz und deren Frequenzspektren in den ersten Lebensmonaten. Mit monatlichen Messungen wurde durch Schechtman et al. (102) die Entwicklung der Amplitude der respiratorischen Sinusarrhythmie und der Herzfrequenzvariabilität

untersucht. Die Studien von Litscher et al. (74) und Schechtman et al. (102) untersuchten jeweils nur wenige durch die kardiorespiratorische Interaktion bedingte oder beeinflusste Parameter, entweder lag der Schwerpunkt auf der Untersuchung von Herz- und Atemfrequenzspektren (74) oder auf der Untersuchung der Herzfrequenzvariabilität und der Amplitude der respiratorischen Sinusarrhythmie (102). Weiterhin konnten beide Studien aufgrund ihrer geringen Meßhäufigkeit nur ungenau den Entwicklungsverlauf der ersten Lebenstage und -wochen erfassen. Äärimaa et al. (1) untersuchten Frequenzspektren von Herzfrequenz-Zeitreihe und Respirogramm und deren Kreuz- und Kohärenzspektren am 1., 3. und 5. Lebenstag.

Durch eine Longitudinalstudie gewonnene Kenntnisse der Entwicklung von Parametern kardiorespiratorischer Interaktion über das gesamte erste Lebenshalbjahr unter Anpassung der Meßfrequenz an die nachfolgend aufgezeigten Adaptationsprozesse im ersten Lebensmonat lagen bisher nicht vor.

In den ersten Lebenstagen und -wochen vollziehen sich jedoch wesentliche Änderungen im Sinne der respiratorischen und kardiovaskulären Adaptation: Ausgelöst durch eine starke Kontraktion des Zwerchfells führt beim gesunden Neugeborenen bereits der erste Atemzug zur Ausbildung einer relativ stabilen funktionellen Residualkapazität. Die Neugeborenenlunge besitzt jedoch nur wenige belüftete Alveolen und die pulmonale Belüftung ist regional noch außerordentlich different. Regionale Hypoventilation, Trapped-Air-Bezirke, arteriovenöse Anastomosen zwischen Pulmonal- und Bronchialarterien bedingen die im Vergleich zum späteren Lebensalter nahezu dreifach höhere alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz des Reifgeborenen (105). Der intrapulmonale Shunt (15-25% des Herzzeitvolumens) persistiert über den 7. Lebenstag hinaus; erst zwischen der 3. und 4. Lebenswoche erfolgt eine Normalisierung der dem Shunt zugrundeliegenden alveolo-arteriellen Differenz (85). Mit der postnatalen Alveolenbildung vergrößert sich die Gasaustauschfläche von 1m² beim Neugeborenen bis zum fünften Lebensjahr auf 12 m² und weiter bis 34 m² beim Erwachsenen (109). Weiterhin ist die thorakale Atemexkursion des Neugeborenen weniger effizient. Der Thorax ist mehr tonnenförmig, die Rippen stehen im nahezu rechten Winkel zu der Wirbelsäule, die Thoraxwandcompliance ist (geburtserleichternd) peripartal sehr hoch. Daraus ergibt sich ein geringerer durch Thoraxvergrößerung besteuerbarer Anteil der Thoraxbewegung am Atemzug. Dieser beträgt nach dem ersten Monat 34%, bei 1-jährigen wie bei Erwachsenen 60% (35, 51).

Die Phase des Überganges vom fetalen zum neonatalen Kreislauf ist gekennzeichnet durch den in mehreren Schritten verlaufenden Verschluß der fetalen Kreislaufwege, die Eröffnung der Pulmonalstrombahn und die temporäre Möglichkeit der zeitweiligen oder längerdauernden Wiederherstellung "fetaler" Kreislaufverhältnisse. Verbunden mit ansteigendem alveolärem und arteriellem Sauerstoffpartialdruck infolge der postnatalen Lungenbelüftung kommt es zum Abfall des pulmonalen Gefäßtonus; durch die Dilatation der Lungengefäße nimmt die Lungendurchblutung zu und der Druck im linken Vorhof steigt an (104). Damit verbunden ist der funktionelle Verschluß des Foramen ovale. Desweiteren schließt sich der Duktus arteriosus mit Abfall des Druckes im Pulmonal- und Anstieg im Systemkreislauf. Dieser Vorgang ist am Ende des ersten Lebenstages bei 20-30% aller Neugeborenen und am Ende des vierten Lebenstages bei 82-90% aller Neugeborenen abgeschlossen (54), die endgültige Obliteration erfolgt erst ab der 3. Lebenswoche (52). Entsprechend dem funktionellen Charakter des Primärverschlusses können zahlreiche Faktoren, wie u.a. Druckänderungen im Pulmonalkreislauf, Änderungen des intrathorakalen Druckes in Verbindung mit Respiratortherapie, O₂- Mangel und Azidose, eine zeitweilige Wiedereröffnung der fetalen Kurzschlußverbindungen bewirken (69, 77, 78).

Weiterhin gibt es wichtige hämatologische Veränderungen. In den ersten Lebenstagen entwickelt sich eine kurzdauernde Polyglobulie, gefolgt von einer verminderten Erythropoese, der sogenannten Trimenonreduktion. Im 3. Monat setzt die Erythropoese wieder ein und geht vom 4. Monat an in die hypochrome Phase der Erythropoese über, die bis zum 2. Lebensjahr anhält. Ursache ist die Erschöpfung der bei der Geburt vorhandenen Eisenreserven. Die Abnahme des Anteils an HbF mit seiner im Vergleich zu HbA höheren Sauerstoffaffinität von ca. 75% zum Zeitpunkt der Geburt auf ca. 5% bis zum vollendeten 6. Monat ist verbunden mit einer Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins.

An letzter Stelle seien noch stoffwechsel- und ernährungsbedingte Einflüsse auf die Homöostase des Säuglings erläutert. Fleming et al. (32) berichten über eine Steigerung des kindlichen Stoffwechsels um 30 % zwischen zweitem Lebenstag und vollendetem erstem Lebensmonat. Zusätzlich dazu muß der junge Organismus noch alimentär bedingte Belastungen kompensieren. Die mütterliche Milchbildung ist nicht von der Geburt des Kindes an in Menge und Energiegehalt ausreichend. Meist erfolgt erst zwischen dem 3. und 4. Tag der sogenannte Milcheinschuß. Das Kolostrum enthält mehr Eiweiß und Mineralien, aber weniger Fett und insgesamt ca. 25% weniger Energie als reife

Frauenmilch. Außerdem ist die gebildete Menge anfangs noch gering. In der zweiten Lebenswoche ändert sich die Zusammensetzung der Milch allmählich, bis in der dritten Woche reife Frauenmilch gebildet wird. In den ersten 10 Tagen steigert sich die Milchproduktion der Brustdrüsen und erreicht am Ende dieser Periode die vom Neugeborenen benötigte volle Menge. Wasser und Energiezufuhr reichen in den ersten 10 Tagen nicht aus. Dadurch verliert das Neugeborene in dieser Zeit ca. 10% seines Geburtsgewichts und erreicht es erst nach ca. 14 Tagen wieder. Nachfolgend ergeben sich weitere nahrungsbedingte Belastungen für den Säugling, wie Verlängerung der Intervalle zwischen den Mahlzeiten und Veränderung der Nahrungszusammensetzung (Abstillen, Muttermilchersatz, Zufüttern von Obstsäften, Gemüse-, Kartoffel-, Fleischbrei u.a.).

Diese Darstellung der wichtigsten Adaptationsvorgänge und äußeren Einflüsse auf den Säugling zeigt die Vielfalt und Schwere der durch das kardiorespiratorische System des Neugeborenen in den ersten Lebenswochen zur Aufrechterhaltung der Homöostase zu bewältigenden Aufgaben. Vorliegende Longitudinalstudien der kindlichen Entwicklung kardialer und/oder respiratorischer Parameter im Zeitraum des ersten Lebenshalbjahres zeigen eine sehr niedrigere Meßfrequenz mit nur einer oder zwei Messungen im ersten Lebensmonat (43, 55, 74, 91, 102) oder eine Beschränkung der Untersuchungen auf die erste Lebenswoche (1).

Die bisher gewonnenen Daten erfassen aufgrund der großen Abstände zwischen den einzelnen Messungen oder der Beschränkung auf die erste Lebenswoche nicht zuverlässig das gesamte erste Lebenshalbjahr mit den sich auf die kardiorespiratorische Interaktion auswirkenden Adaptationsprozessen. Eine Ermittlung der fehlenden Daten durch eine Zusammenstellung der zitierten Studien ist nicht möglich, da erstens das Studiendesign dieser Studien nicht identisch ist und es sich zweitens um unterschiedliche Probanden handelt, womit das Kriterium der Longitudinalstudie nicht erfüllt wäre. Mit der vorliegenden Studie soll eine Lücke in den bisher durchgeführten Longitudinalstudien geschlossen werden, sie schafft eine Verbindung zwischen den bekannten Untersuchungen der Entwicklung in der ersten Lebenswoche (1) und den über das erste Lebenshalbjahr mit niedrigerer Meßfrequenz durchgeführten Studien (43, 55, 74, 91, 102).

Die rhythmischen Komponenten von Herzaktion und Atmung sind das Ergebnis der Aktivitäten komplex verschalteter neuronaler Regelkreise,

deren Hauptfunktion die Anpassung kardiorespiratorischer Regelgrößen an sich ändernde physiologische Bedingungen durch Änderungen der sympathischen und parasympathischen Aktivität ist.

Der Atemrhythmus hat seinen Ursprung im Atemzentrum des ZNS. Der Herzrhythmus entsteht in der Peripherie, im Sinusknoten, wobei dieser Schrittmacher des Herzens jedoch durch Efferenzen der kardiovaskulären Zentren modifiziert wird.

Afferenzen von peripheren und zentralen Chemo-, Presso- und Dehnungsrezeptoren führen im Rahmen einer Feedback-Regulation zur Beeinflussung des kardialen und des respiratorischen Zentrums und deren Efferenzen zu Herz, Atemmuskulatur und Blutgefäßsystem. Bei gemeinsamen Afferenzen gibt es im wesentlichen drei Möglichkeiten der Interaktion. Als erstes die separate Wirkung der Afferenzen auf beide Zentren, zweitens die Wirkung auf ein Kontrollsystem, welches über intrazerebrale Efferenzen das andere Kontrollsystem beeinflusst. Die dritte Möglichkeit ist die Wirkung der Afferenzen auf ein beiden Zentren übergeordnetes System bzw. die Wirkung auf ein gemeinsames kardiorespiratorisches Netzwerk, was im Gegensatz zu der älteren Annahme der Existenz unabhängiger Zentren der kardiovaskulären und der respiratorischen Steuerung heute allgemein anerkannt ist (64, 92).

Diese zentrale Interaktion und Kopplung von Atmung und Herzaktion ist bidirektional, nonlinear, fakultativ und gleitend (37, 64, 65).

Formen der Kopplung von Atem- und kardialen Rhythmen sind Superposition, Entrainment und Synchronisation, wobei es häufig zu ganzzahligen Frequenzverhältnissen zwischen den Rhythmen kommt. Spontanes Auftreten von "Kopplung" und "Entkopplung" wurden bei Tieren und Menschen nachgewiesen. Die Rhythmen interagieren in sehr variabler Art und Weise ohne erkennbares festes Verhältnis von Ursache und Wirkung (37, 64), in Abhängigkeit von innerem Milieu des Organismus und äußeren Reizen.

Die offensichtlichsten Rhythmen sind die Atem- und Herzfrequenz selbst. Eine weiterhin augenfällige periodische Komponente ist die 1860 von Einbrodt (28) genauer beschriebene atemsynchrone Herzfrequenzschwankung - die respiratorische Sinusarrhythmie (RSA). Diese ist der bisher am häufigsten untersuchte Parameter der Interaktion zwischen Atmung und Herzfrequenz. Dabei kommt es bei Inspiration zu einer Zunahme, bei Expiration zur Abnahme der Herzfrequenz. Der Frequenzbereich der RSA entspricht mit Ausnahme des Frequenzbereiches bei Auftreten des Cardiac Aliasing (97, 114) der Atemfrequenz.

Zahlreiche vorhergegangene Studien (8, 9, 66, 92, 106, 107) untersuchten die Genese der 1871 auch durch Hering (50) beschriebenen RSA. Ein einziger Mechanismus für die Genese der RSA konnte nicht gefunden werden, vielmehr eine größere Anzahl an der Genese beteiligter Mechanismen. Wesentlich an der Entstehung der RSA beteiligt sind der arteriell-pressorezeptorische Herzfrequenzreflex, die zentrale Interaktion von kardialen und respiratorischen Neuronen im Sinne eines gemeinsamen kardiorespiratorischen Netzwerkes (65, 92), die reflektorische Beeinflussung der Herzfrequenz über Lungen- und Brustwand-Dehnungsrezeptoren und die reflektorische Beeinflussung der Herzfrequenz über kardiale Dehnungsrezeptoren. Obwohl auch bei transplantierten - also denervierten - Herzen durch Bernardi et al. (11, 12) eine geringe RSA nachgewiesen wurde, ist heute unumstritten, daß die RSA überwiegend vagal vermittelt wird. Sie wird von einigen Autoren als nichtinvasiv meßbarer Parameter für die parasympathische Kontrolle (26, 48, 56, 82) angesehen.

Im Rahmen der vorliegenden Studie werden mehrere Parameter berechnet, welche die kardiorespiratorische Interaktion kennzeichnen. Neben der direkten Messung der Amplitude der RSA wurden als Parameter der Stärke der Kopplung von Atmung und Herzaktion die Kreuzkorrelationsfunktion zwischen Atmung und linear interpolierter Herzperiodendauer-Zeitreihe berechnet. Als weiterer Parameter der Stärke der Kopplung von Atmung und Herzaktion und als Indikator für neben der RSA zusätzlich vorkommende niederfrequente gemeinsame Rhythmen in Atmung und Herzaktion wurde das Kohärenzspektrum zwischen Atemsignal und linear interpolierter Herzfrequenzzeitreihe bestimmt. Weiterhin wurde anhand der Kreuzkorrelationsfunktion zwischen Atmung und linear interpolierter Herzperiodendauer-Zeitreihe die Phasenverschiebung zwischen Atmung und RSA untersucht.

Niederfrequente Rhythmen wurden im Signal der Herzaktion bei Erwachsenen im Bereich um 0,1 Hz und um 0,05 Hz gefunden, wobei der erste der Blutdruckregulation und der zweite der Thermoregulation zugeordnet werden konnten (3, 62, 76). Einige Autoren fanden auch bei Neugeborenen neben der RSA Rhythmen im Bereich von 0,06 bis 0,1 Hz im Atemsignal und in der Herzfrequenz, die einer über Chemorezeptoren vermittelten respiratorischen Feedback-Kontrolle zugeordnet werden (1, 25, 31, 36, 47). Zur Untersuchung gemeinsamer Frequenzinhalte von Atmung und Herzaktion kann die Berechnung von Kohärenzspektren zwischen Atemsignal und linear interpolierter Herzfrequenzzeitreihe herangezogen werden.

Zahlreiche Studien zeigten, daß viele Erkrankungen zu einer Alteration der kardiorespiratorischen Rhythmen führen. Genannt seien Kardiomyopathie (7), Myokardinfarkt (6, 13, 75), Herzinsuffizienz (18), Atemnot-Syndrom (17, 90), Diabetes mellitus mit diabetischer Polyneuropathie (16, 70, 73) und Hyperthyreose (14). Frühgeborene haben als ein Zeichen der Unreife des autonomen Nervensystems eine deutlich niedrigere RSA, (häufig erst nach der 36. Woche post conceptionem nachweisbar) die sich jedoch mit zunehmendem Alter bei normaler Entwicklung an die Werte zeitgerecht Geborener angleicht, mit einem steilen Anstieg zwischen der 31. und 38. SSW (21, 87, 98).

Die Erkenntnis, daß die kardiorespiratorischen Rhythmen durch Erkrankungen des Nervensystems, durch kardiale und respiratorische Erkrankungen und nicht zuletzt durch Unreife des Neugeborenen beeinflußt werden, läßt sie als potentiellen Indikator für Störungen der Atmungs- und Herzfrequenzregulation erscheinen. Ziel der vorliegenden Studie ist es, zusätzliche Bausteine der Kenntnis der physiologischen Entwicklung rhythmischer Interaktion in den ersten sechs Lebensmonaten zu liefern und damit weitere Grundlagen für die Diagnose von Adaptations- und Entwicklungsdefiziten von Neugeborenen aufdecken zu können.

2. Hypothesen

Aus der Literatur und den theoretischen Überlegungen ergeben sich für die experimentelle Untersuchung der Entwicklung der kardiorespiratorischen Interaktion im ersten Lebenshalbjahr folgende Hypothesen:

- Die rhythmische Interaktion von Atmung und Herzfrequenz bei Neugeborenen unterscheidet sich aufgrund noch vorhandener, erheblicher funktioneller und struktureller Besonderheiten des Atmungs- und Herz-Kreislauf-Systems vom Rhythmusgefüge des Erwachsenen.
- Die bekannten deutlichen morphologischen Veränderungen und postnatalen Reifungsvorgänge im Hirnstamm, dem Sitz des rhythmusgenerierenden Systems der Atmung und zentraler Teil des vegetativen Nervensystems, sollten zu qualitativen und quantitativen Änderungen der kardiorespiratorischen Interaktion in den ersten Lebensmonaten nach der Geburt führen.
- Ruhige und aktive Schlafstadien repräsentieren auch beim Neugeborenen nachweisbare unterschiedliche vegetative Funktionszustände und sollten mit Unterschieden in der rhythmischen Beziehung zwischen Atmung und Herzfrequenz assoziiert sein.

3. Methoden

3.1. Probanden

Als Probanden wurden klinisch gesunde, nach unauffälligem Schwangerschafts- und Geburtsverlauf zeitgerecht und eutroph geborene Kinder gewonnen. Zur Auswertung kamen nur Probanden, die außerdem im gesamten ersten Lebenshalbjahr keine Adaptationsstörungen, Erkrankungen oder Entwicklungsstörungen zeigten. Die erforderlichen Daten wurden zum Teil anamnestisch erhoben und teilweise der Patientendokumentation entnommen. Die klinischen Untersuchungen wurden durch Gynäkologen (Schwangerschafts- und Geburtsbegleitung) und Neonatologen in der neonatologischen Abteilung der Charité durchgeführt.

Um die Probandenauswahl zu standardisieren, wurden nachfolgend genannte Ausschlußkriterien festgelegt.

Ausschlußkriterien für die Auswahl der Probanden

Mutter:

- jünger als 18 Jahre, älter als 40 Jahre
- Vielgebärende (> 3 Geburten)
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Hypertonus
- Adipositas, Untergewicht
- Nierenerkrankungen
(Pyelonephritis, Glomerulonephritis)
- Lebererkrankungen
- Anämie
- Erbkrankheiten
- anamnestisch:
 - Totgeburt oder mehr als ein Abort
 - mehr als zwei Interruptiones
 - Geburt eines geschädigten Kindes
- Nikotinabusus > 20 Zig./d
- Schwangerschaftsfolge < 1 Jahr

Schwangerschaft:

- Mehrlingsschwangerschaft
- Schwangerschaftsdauer < 38 SSW und > 42 SSW
- EPH-Gestose
- Hydramnion
- Blutungen in der zweiten Hälfte der Gravidität

- regelwidrige Kindslage (Quer-, Beckenendlage)
- Zervixinsuffizienz
- Plazantainsuffizienz
- Abortus imminens
- Infektionskrankheiten (Toxoplasmose, Syphilis, Listeriose, Zytomegalie, Tuberkulose, Herpes simplex, Röteln, Mumps, Masern)
- Anämie
- chronische Medikamenteneinnahme
- Rh-Inkompatibilität

Geburt:

- protrahierte Geburt (> 18h)
- fetale Gefahrenzustände
- regelwidrige Geburt (keine Entbindung in Hinterhauptslage; Sectio caesaria, Vakuum-, Zangenextraktion,

Kind:

- 5-min-Apgar < 8
- Geburtsgewicht < 2800g oder > 4500g
- Gestationsalter morphologisch und neurologisch < 38 oder > 42 Wochen
- Diskrepanz zwischen morphologischer und neurologischer Reife und der errechneten Schwangerschaftsdauer > 2 Wochen
- Fehlbildungen, Geburtsverletzungen
- koninatale Infektionskrankheiten
- Ikterus prolongatus(Bilirubin > 320 µmol/l)
- ausgeprägte Anämie(Ery < 2,3 Mpt/µl, Hb < 7-8%)
- Verdacht auf Herkunft aus dyssozialem Milieu
- im ersten Lebenshalbjahr auftretende Erkrankungen und Gedeihstörungen

Die Probandengewinnung erfolgte unter Mithilfe eines Pädiaters. Die Eltern geeigneter Probanden wurden über das Anliegen der Studie, Durchführung und Untersuchungsmethoden mündlich und über eine ihnen ausgehändigte Informationsschrift aufgeklärt. Das Einverständnis zur Teilnahme ihrer Kinder an der Studie wurde nach dem positiven Votum der Ethikkommission der Charité eingeholt. Die Teilnahme an den Messungen erfolgte über den gesamten Zeitraum der Messungen freiwillig.

Zur Auswertung kamen 14 Probanden, welche während des ersten Lebenshalbjahres keine Erkrankungen und eine normale somatische und neurologische Entwicklung zeigten. Es wurden 9 weibliche und 5 männliche Probanden untersucht.

Von den 14 ausgewerteten Probanden sind in Tabelle 1 Geschlecht, Schwangerschaftsdauer in Wochen (SSW), Geburtslänge, -gewicht, Nabelschnur - pH und Apgar 5 Minuten postnatal zusammengestellt.

Tab.1: Probandendaten

	Geschlecht (w= ,m=)	SSW (Wochen)	Länge (cm)	Gewicht (g)	pH	5-min-Apgar
PRB 01	w	39	52	3400	7,36	10
PRB 02	w	40	50	3840	7,22	9
PRB 04	m	38	47	2830	7,20	9
PRB 07	w	39	51	3250	7,25	8
PRB 11	w	39	55	3880	7,19	10
PRB 14	w	38	50	3400	7,30	10
PRB 15	w	40	52	3550	7,32	10
PRB 16	m	39	51	3540	7,27	10
PRB 17	w	38	50	3710	7,35	9
PRB 20	m	39	49	3210	7,22	10
PRB 21	w	41	52	4160	7,25	10
PRB 22	m	40	52	3800	7,24	10
PRB 24	w	39	50	3350	7,32	10
PRB 25	m	40	52	3850	7,38	9

3.2. Meßplatz und Durchführung der Messungen

3.2.1. Meßplatz

Die Messungen erfolgten zur Einhaltung möglichst konstanter Untersuchungsbedingungen in einem ruhigen, abgedunkelten Raum bei einer über eine Klimaanlage bei 23-25 °C constant gehaltenen Umgebungstemperatur.

Der Versuchsaufbau zur Aufzeichnung von EKG, Atmung und zur Registrierung von Kriterien für die Vigilanz des Probanden ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt. Er besteht aus einem Biomonitor mit den dazugehörigen Elektroden zur EKG-Ableitung, einem Resptrace®-System mit dem zugehörigen Sensor zur Registrierung der

Atemexkursion, einem Mikrofon zur Registrierung mündlicher Kommentare zur Probandenvigilanz und einem DAT-Recorder (DAT = digital audio tape) zur parallelen Aufzeichnung von EKG, Atemsignal und Kommentaren zur Vigilanz.

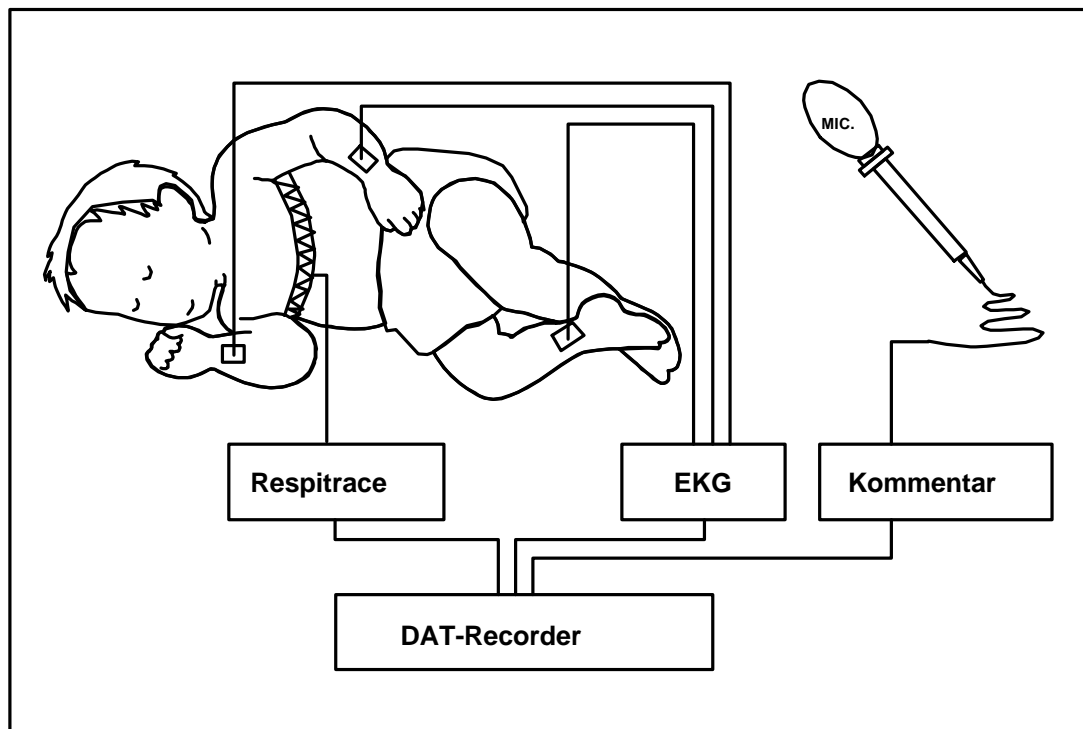


Abb.1: Versuchsaufbau

3.2.2. EKG - Registrierung

Es erfolgte die bipolare Extremitätenableitung des EKG nach Einthoven mittels Biomonitor (Biomonitor 501, Meßgerätewerk Zwönitz, DDR) und die kontinuierliche Aufzeichnung des analogen Signals mittels eines DAT-Recorders (DTR 1800, bio - logic, Frankreich).

3.2.3. Registrierung der Atmung

Die Erfassung der Atmung erfolgte mittels eines Respitraz®-Systems (Studley Data Systems, Oxford, Großbritannien), der Sensor wurde thorakal angelegt. Er besteht aus einer auf einen dehnbaren Gürtel aufgebrachten im Querschnitt bei Dehnung veränderlichen Induktionsschleife. Die Veränderung des Thoraxquerschnittes während der Atmung wird durch das Meßsystem in eine Spannungsänderung

übertragen. Eine Zunahme des Thoraxquerschnittes wird dabei durch eine Zunahme der Spannung (U[V]) angezeigt (siehe Abbildungen 2 bis 4).

Die Aufzeichnung erfolgte parallel zum EKG auf einer separaten Spur mit dem oben genannten DAT-Recorder.

3.2.4. Registrierung von Vigilanzkriterien

Parallel zu EKG und Atmung wurden mit dem DAT-Recorder mündliche Bemerkungen des Untersuchers zur Vigilanz des Probanden aufgezeichnet. Seufzer, Mundbewegungen, Zuckungen, Augen- und Körperbewegungen wurden als Kriterien für die Klassifikation der Schlafstadien (siehe Punkt 3.3.1.) fortlaufend protokolliert.

Zusätzlich wurden offensichtlich durch technische Fehler (z.B. Wackelkontakt) hervorgerufene Signalstörungen vermerkt.

3.2.5. Durchführung der Longitudinalstudie

Die Messungen erfolgten bei jedem Probanden am 1., 3., 5., 7., 10. Lebenstag (ohne Abweichung des tatsächlichen Meßzeitpunktes), am 14., 21. und 28. Lebenstag (mit einer Abweichung von ± 1 Tag, weiterhin nach vollendetem 2., 3., 4., 5. und 6. Lebensmonat (mit einer Abweichung von ± 7 Tagen).

Bis zum 5. Tag nach der Geburt waren Mutter und Kind in der neonatologischen Abteilung der Charité stationär untergebracht, dort erfolgten auch die Messungen. Zu den folgenden Terminen wurden Mutter und Proband einbestellt, die Messungen erfolgten weiter in dem dafür eingerichteten Laboratorium in der neonatologischen Abteilung.

Die Untersuchungen erfolgten abends gegen 19.⁰⁰ Uhr. Vor jeder Messung wurden Erkrankungen und Störungen der körperlichen und neurologischen Entwicklung durch eine Anamneseerhebung und eine Untersuchung ausgeschlossen.

Im Untersuchungsraum wurden die Säuglinge zunächst gestillt bzw. gefüttert. Nach Anlegen der Sensoren wurde bis zum spontanen Einschlafen der Kinder - meist 30-60 Minuten - gewartet. Nach dem Einschlafen wurde mit der Aufzeichnung der Daten begonnen. Die

Aufzeichnungen dauerten ca. 60 Minuten, um Phasen ruhigen und Phasen aktiven Schlafes zu erfassen.

Über Mikrophon wurden leise die oben genannten Vigilanzkriterien protokolliert, parallel dazu erfolgte die Anlage eines schriftlichen Meßprotokolls für jede Messung

3.3. Auswertung

25 Probanden wurden untersucht. Davon schieden 8 Probanden aufgrund Abbruch der Teilnahme an der Studie durch die Eltern, ein Proband aufgrund eines Ikterus neonatorum gravis und ein Proband durch einen fieberhaften Virusinfekt aus.

Ein weiterer Proband mußte von der Auswertung der Studie ausgeschlossen werden, da er zwischen dem 5. Tag und dem vollendeten 2. Monat im ruhigen Schlaf keine reguläre Atmung aufwies, sondern ausschließlich periodische Atmung bei sonst unauffälliger Entwicklung. Auch bei rund 25% der Messungen der anderen Probanden wurde periodische Atmung beobachtet, jedoch trat sie fast ausschließlich nur über wenige Minuten einer Messung und auch nicht über mehrere Meßtage in Folge auf.

3.3.1. Klassifikation der Schlafstadien

Perioden ruhigen und aktiven Schlafes wurden in Anlehnung an die Methode von Prechtl (86) klassifiziert. Kriterien für die Einteilung der Schlafstadien waren:

- A) Ruhiger Schlaf : Augen geschlossen, Atmung und Herzaktion gleichmäßig, mororeflexartige Zuckungen (besonders in der Neonatalperiode), Seufzer, phasenweise rhythmische Mundbewegungen, keine andere Spontanmotorik; ununterbrochenes Vorliegen dieser Kriterien über mindestens drei Minuten

- B) Aktiver Schlaf : Augen geschlossen, deutliche Schwankungen in Atmung und Herzaktion, wiederholt Spontanmotorik der Gliedmaßen und des Kopfes, Mimik, phasenweise schnelle Augenbewegungen

Anhand der durch den Untersucher parallel zum Meßvorgang protokollierten Vigilanzkriterien und der visuellen Beurteilung eines Ausdruckes der gesamten Messung (siehe Abbildung 2) erfolgte die vorläufige Auswahl von Abschnitten aktiven und ruhigen Schlafes.

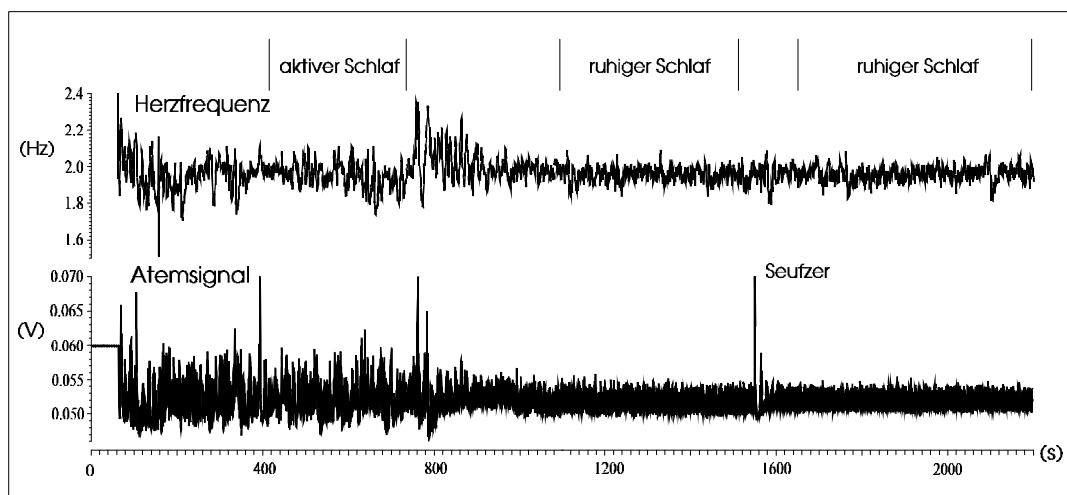


Abb.2: ca. 2100 s langer Meßabschnitt mit markiertem typischem ruhigem und aktivem Schlaf mit Darstellung der instantanen Herzfrequenz in Hz (errechnet als Reziproke der Herzperiodendauern) und des Atemsignales in V

Diese Abschnitte wurden herausvergrößert und nochmals auf Fehler durchgesehen. Zur Auswertung kamen nur Abschnitte (Files), die eindeutig einem Schlafstadium zuzuordnen sind. Je ein Beispiel für ruhigen und aktiven Schlaf ist in den Abbildungen 3 und 4 dargestellt, zur besseren Übersichtlichkeit ist jeweils nur ein kurzer Zeitabschnitt abgebildet.

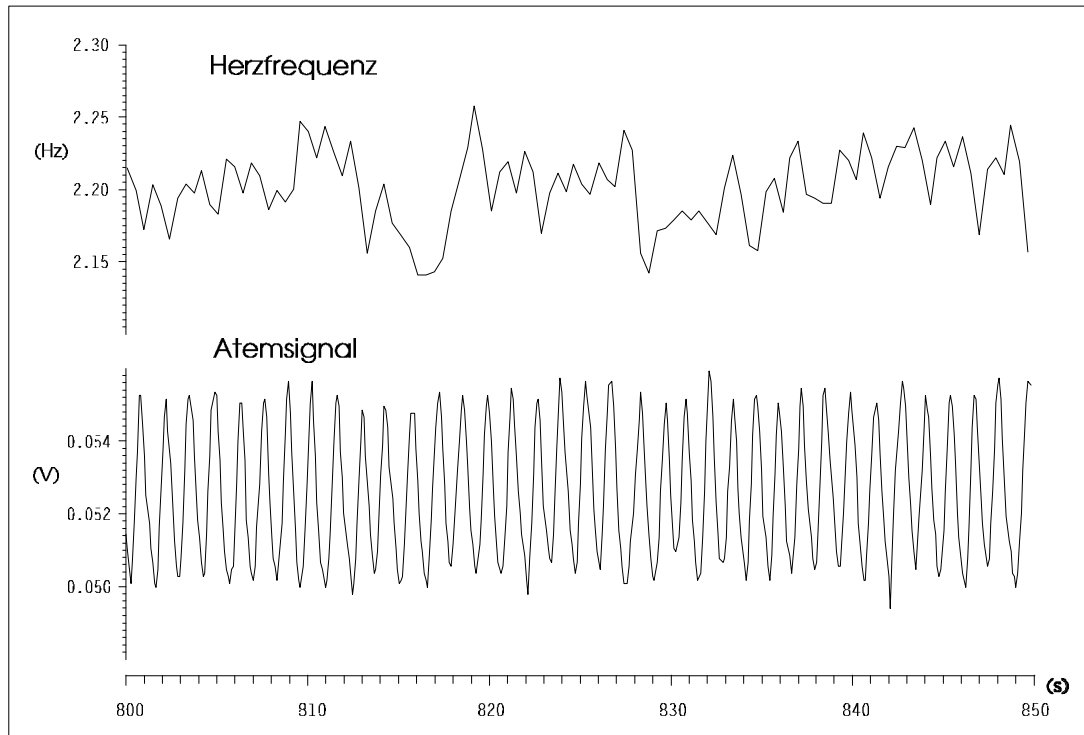


Abb.3: Abschnitt mit 50 s ruhigen Schlafes

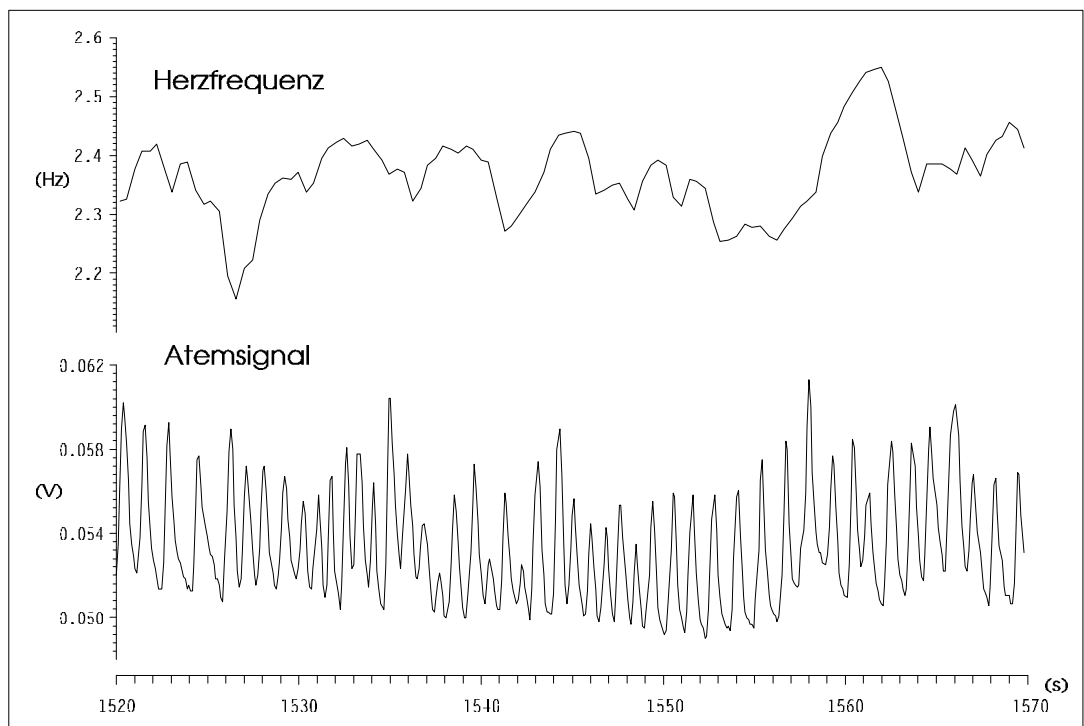


Abb.4: Abschnitt mit 50 s aktiven Schlafes, man sieht das im Vergleich zu Abbildung 3 deutlich ungleichförmige Atemsignal und die größere Schwankungsbreite von Atemsignal und Herzfrequenz

3.3.2. Signalaufbereitung

Die durch den DAT-Recorder aufgezeichneten analogen Daten wurden mittels A-D-Wandler (CED 1401, Science Park Cambridge, Großbritannien) für die computergestützte Weiterverarbeitung digitalisiert. Die A-D-Wandlung des Atemsignals erfolgte mit einer Abtastfrequenz von 10 Hz mit einer Auflösung von 14 Bit. Beim EKG-Signal wurde eine elektronische R-Zacken-Erkennung mit einer Genauigkeit von $\pm 1\text{ms}$ und die Berechnung der RR-Intervalle durch das CED 1401 verwendet.

3.3.3. Auswahl der Rohdaten

Zur Auswertung kamen die RR-Intervalle (HPD) und die Kurve der thorakalen Atemexkursion. Es wurden für jede Phase ruhigen Schlafes möglichst viele technisch störungsfreie Abschnitte von 130s Länge ausgewählt. Bei wenigen Fällen, wo aufgrund kurz aufeinander folgender technischer Störungen, Seufzer oder Zuckungen 130s nicht erreicht werden konnten, wurden kürzere Files (mindestens aber 65s) gewählt. Pro Proband und Meßtag ließen sich für den ruhigen Schlaf durchschnittlich 4 Files auswählen. Weiterhin wurden zum Vergleich 130s-Files mit Phasen des aktiven Schlafes ausgewählt, pro Proband und Meßtag durchschnittlich 2 Files. Um bei der Berechnung der Kohärenzspektren auch Aussagen für den niederfrequenten Bereich bis 0,04 Hz zu erhalten, mußten methodenbedingt größere, 360s lange Abschnitte ruhigen und unruhigen Schlafes ausgewählt werden. Pro Proband und Meßtag kam für ruhigen und aktiven Schlaf je ein 360s-File zur Auswertung.

3.3.4. Messung der RSA

Als Maß für die RSA wurden die Amplituden der Schwankung der Herzperiodendauer (HPD) im Atemrhythmus über 30 aufeinanderfolgende Perioden (entsprechend 30 Atemzügen) für jeden File bestimmt und gemittelt. Gemessen wurde immer vom HPD-Maximum zum darauffolgenden Minimum (siehe Abb.5).

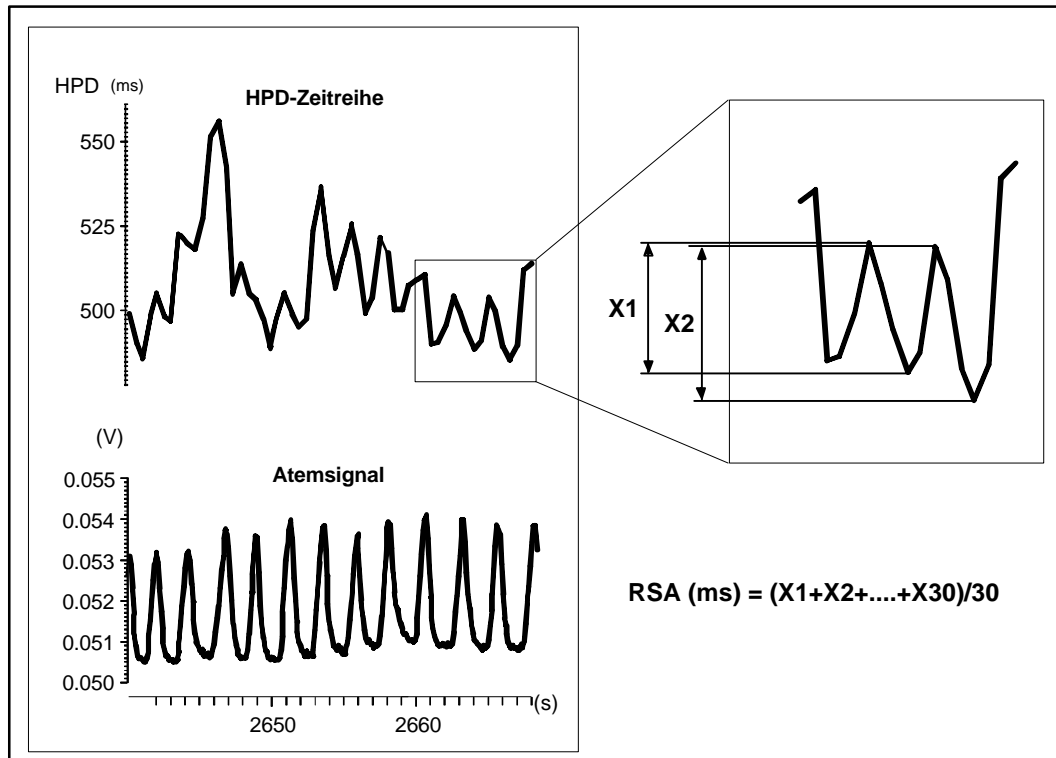


Abb.5: Bestimmung der RSA aus der HPD-Zeitreihe durch Mittelung der Amplitude von 30 aufeinanderfolgenden Schwingungen der HPD im Atemrhythmus

Das Verhältnis der Größe der RSA zur Länge der HPD wurde anhand des prozentualen Anteils der mittleren RSA an der mittleren HPD (\bar{R}) untersucht und für jeden Probanden und Meßtag nach folgender Formel errechnet:

$$\bar{R}(\%) = \frac{100 \cdot RSA(ms)}{HPD(ms)}$$

3.3.5. Die Bestimmung der größten negativen Kreuzkorrelation zwischen Atmung und Herzperiodendauer-Zeitreihe und deren Phasenverschiebung

Die linear interpolierte HPD-Zeitreihe und die Kurve des thorakalen Atemsignales wurden mit einer Frequenz von 10 Hz abgetastet. Zur Berechnung der Kreuzkorrelation wurden diese beiden Zeitreihen gegeneinander schrittweise maximal um 6s in jede Richtung verschoben. Die Schrittweite entspricht der Abtastrate (100 ms).

Die Berechnung der Kreuzkorrelationsfunktion erfolgte in Anlehnung an das Verfahren von Chatfield (19).

Zur Auswertung kamen nur fehlerfreie Files und Files mit vereinzelten technischen Fehlern. Aufgrund technischer Störungen im Untersuchungsablauf vorhandene Ausreißer in der HPD-Zeitreihe (zu lange Herzperiodendauern aufgrund nicht erkannter R-Zacken und zu kurze Herzperiodendauern aufgrund als R-Zacken gewerteter Störsignale) wurden über ein durch Dr. Orlow (Institut für medizinische Datenverarbeitung der Charité) entwickeltes Programm unter Vermeidung von Phasensprüngen bei Beibehaltung der Gesamtzeit Verwendung des Files korrigiert. Die Korrektur erfolgte basierend auf einer Häufigkeitsverteilungs-Analyse. Weniger als 5% der Files mußten korrigiert werden. Anschließend wurde unter Verwendung der korrigierten HPD-Zeitreihe und dem zugehörigen Atemsignal die Kreuzkorrelationsfunktion errechnet. Zusätzlich wurden die signifikanten Maxima mit der zugehörigen Phasenverschiebung und die Werte für die Irrtumswahrscheinlichkeiten von 5% und 1% errechnet.

Abbildung 6 zeigt an einem Beispiel für ruhigen Schlaf schematisch die Bestimmung der größten negativen Kreuzkorrelation und der dazugehörigen Phasenverschiebung, Abbildung 7 zeigt eine typische Kreuzkorrelationsfunktion für aktiven Schlaf.

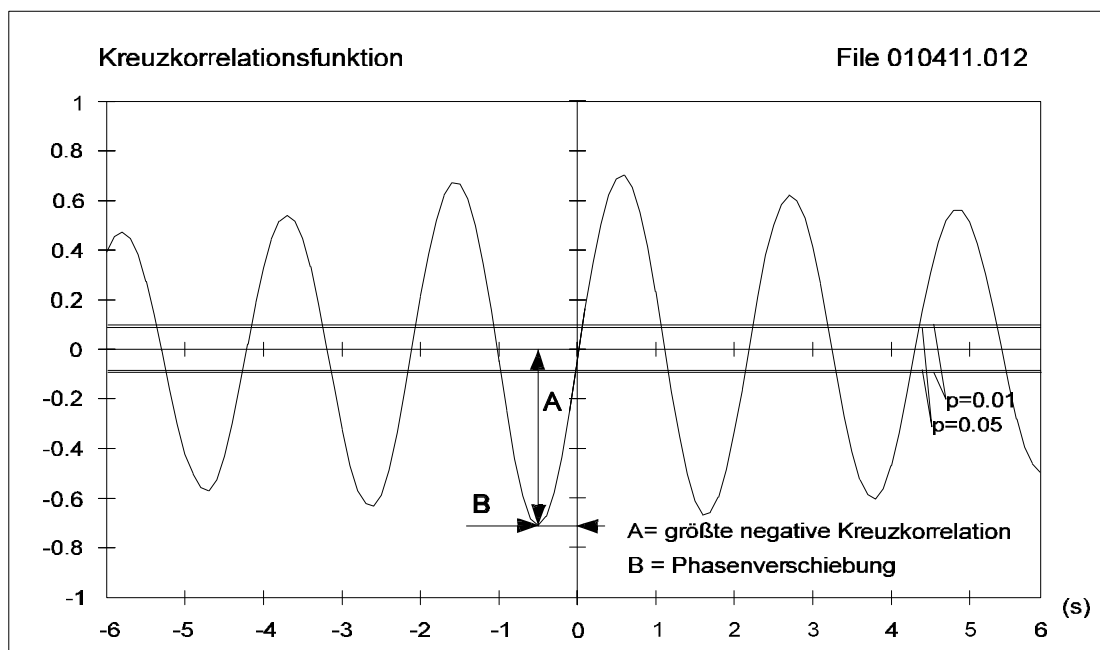


Abb.6: Typisches Beispiel für ein Ergebnis der Berechnung der Kreuzkorrelationsfunktion für ruhigen Schlaf. Der als Kreuzkorrelationskoeffizient (KKK) festgelegte Punkt der größten negativen Kreuzkorrelation (**A**) beträgt -0,71. Die zugehörige Phasenverschiebung (**B**) beträgt -0,5s).

Für die Untersuchung der Kreuzkorrelation und der Phasenverschiebung zwischen Atmung und HPD-Zeitreihe wurde der Punkt der größten negativen Kreuzkorrelation (im weiteren Text Kreuzkorrelationskoeffizient oder KKK genannt) und die dazugehörige Phasenverschiebung verwendet. Der Punkt der größten *negativen* Kreuzkorrelation wurde aufgrund des der RSA zugrundeliegenden bekannten Zusammenhanges von Inspiration und abnehmender Herzperiodendauer (bzw. Expiration und zunehmender Herzperiodendauer), was einer negativen Korrelation beider Parameter entspricht, gewählt. Die Werte der Kreuzkorrelation können zwischen null und eins bzw. minus eins liegen. Eine optimale Kopplung beider kreuzkorrelierter Signale besteht bei den Werten eins (positive Korrelation) und minus eins (negative Korrelation), wogegen bei dem Wert null keine Kopplung vorliegt.

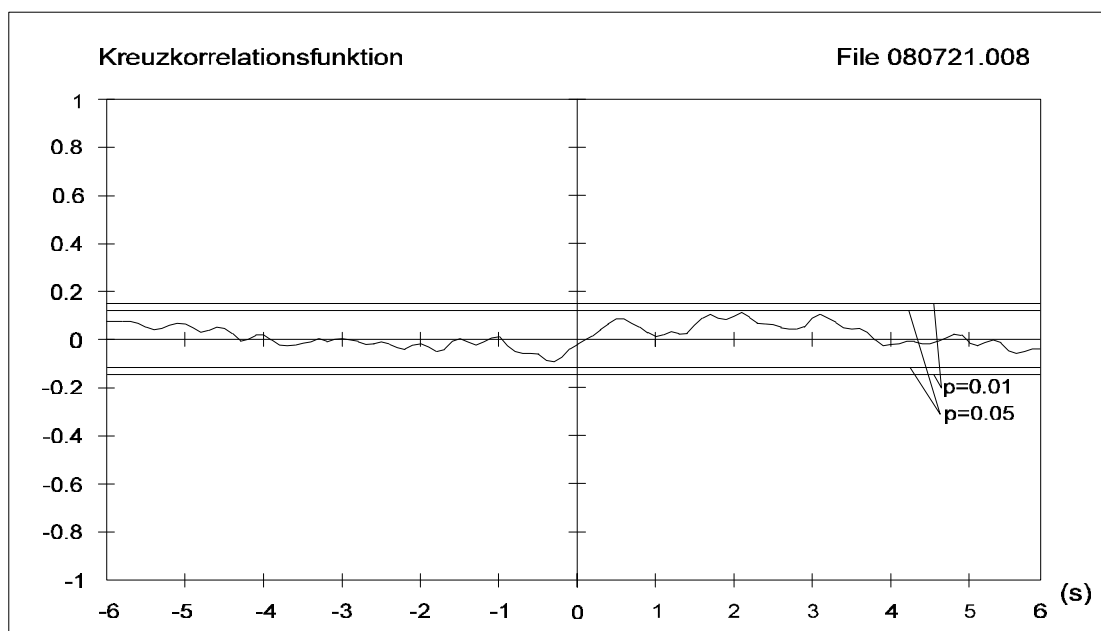


Abb.7: Typisches Beispiel für ein Ergebnis der Berechnung der Kreuzkorrelationsfunktion für aktiven Schlaf (keine signifikante Kreuzkorrelation)

3.3.6. Die Berechnung der Kohärenzspektren

Für die Berechnung der Kohärenzspektren wird die Verlässlichkeit einer linearen Übertragungsfunktion zwischen den Zeitreihen von Atemsignal $x(t)$ und mittels Splinefunktion interpolierter Herzfrequenz-Zeitreihe $y(t)$ errechnet - oder mit anderen Worten die Übereinstimmung der Amplitudenspektren von Atemsignal und mittels Splinefunktion interpolierter Herzfrequenz-Zeitreihe untersucht (die Herzfrequenz-Zeitreihe wurde aus der Herzperiodendauer-Zeitreihe berechnet, siehe Methodik, Pkt. 3.3.7). Damit ist eine Aussage zur Stärke der linearen Kopplung beider Signale im gewählten Frequenzbereich möglich.

Primär wurden mittels Fourier-Transformation die Amplitudenspektren $x(f)$ und $y(f)$ beider Zeitreihen berechnet (siehe Abbildung 8). Aus dem Produkt von Amplitudenspektrum $x(f)$ und komplex konjugiertem Amplitudenspektrum $y^*(f)$, gefaltet mit einer sogenannten Defokussierungsfunktion $W(f)$, ergibt sich das Kohärenzspektrum (siehe Abbildung 9). Für die Funktion $W(f)$ wurde ein gleichgewichteter Gleitdurchschnittfilter mit einer Breite von 10/360 Hz eingesetzt.

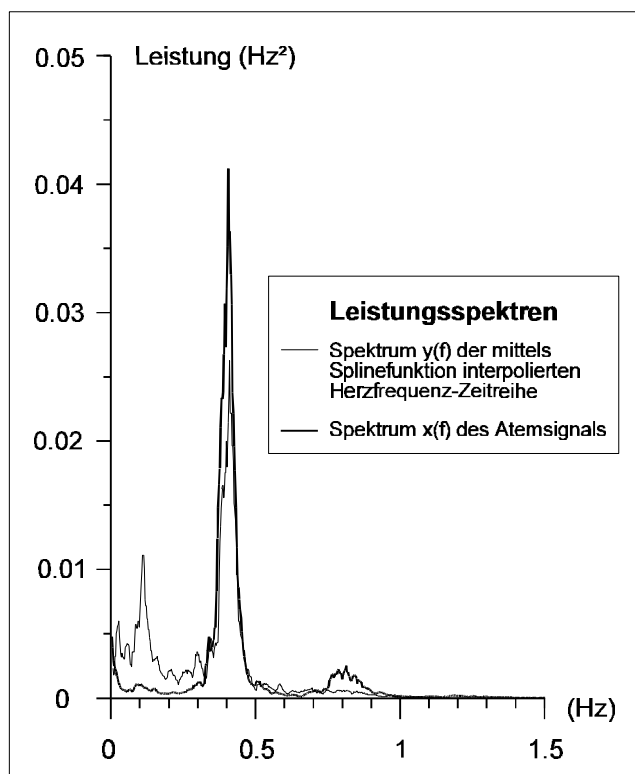


Abb.8: Ein Beispiel für Leistungsspektren von Atemsignal ($x(f)$) und mittels Splinefunktion interpolierter Herzfrequenz-Zeitreihe ($y(f)$); Proband 1, 90. Lebensstag.

Auf *beiden* Spektren zeigt sich ein deutliches Maximum der Leistung bei 0,42 Hz, entsprechend der Atemfrequenz des Probanden von 25/min. Dies läßt das Vorhandensein einer RSA vermuten.

Die Werte der Kohärenz liegen zwischen eins und null. Bei dem Wert null ist keine Kopplung der Zeitreihen im Bereich der entsprechenden

Frequenz vorhanden; die optimale Kopplung zeigt den Wert eins. Werte kleiner als 0,53 sind für eine Kopplung bei den hier untersuchten Datenabschnitten nicht signifikant (67). Um eine Aussage auch für niedrige Frequenzbereiche zu erreichen wurden die für die Berechnung der Kohärenzspektren ausgewählten Datenabschnitte möglichst lang gewählt. Unter Berücksichtigung der maximalen Länge störungsfreier Datenabschnitte eines Schlafstadiums und der Notwendigkeit, möglichst für jede Messung einen solchen Datenabschnitt zu finden, wurden 360s lange Files ausgewählt. Das Kohärenzspektrum wurde in einen Low-Frequency-Bereich (LF) von 0,04-0,2 Hz und in einen High-Frequency-Bereich (HF) von >0,2-1,5 Hz geteilt. Mit einem von R. Mrowka (Institut für Physiologie, Charité, HUB) erstellten Programm wurden Kohärenz und Frequenz der Kohärenz-Maxima beider Frequenzbereiche errechnet.

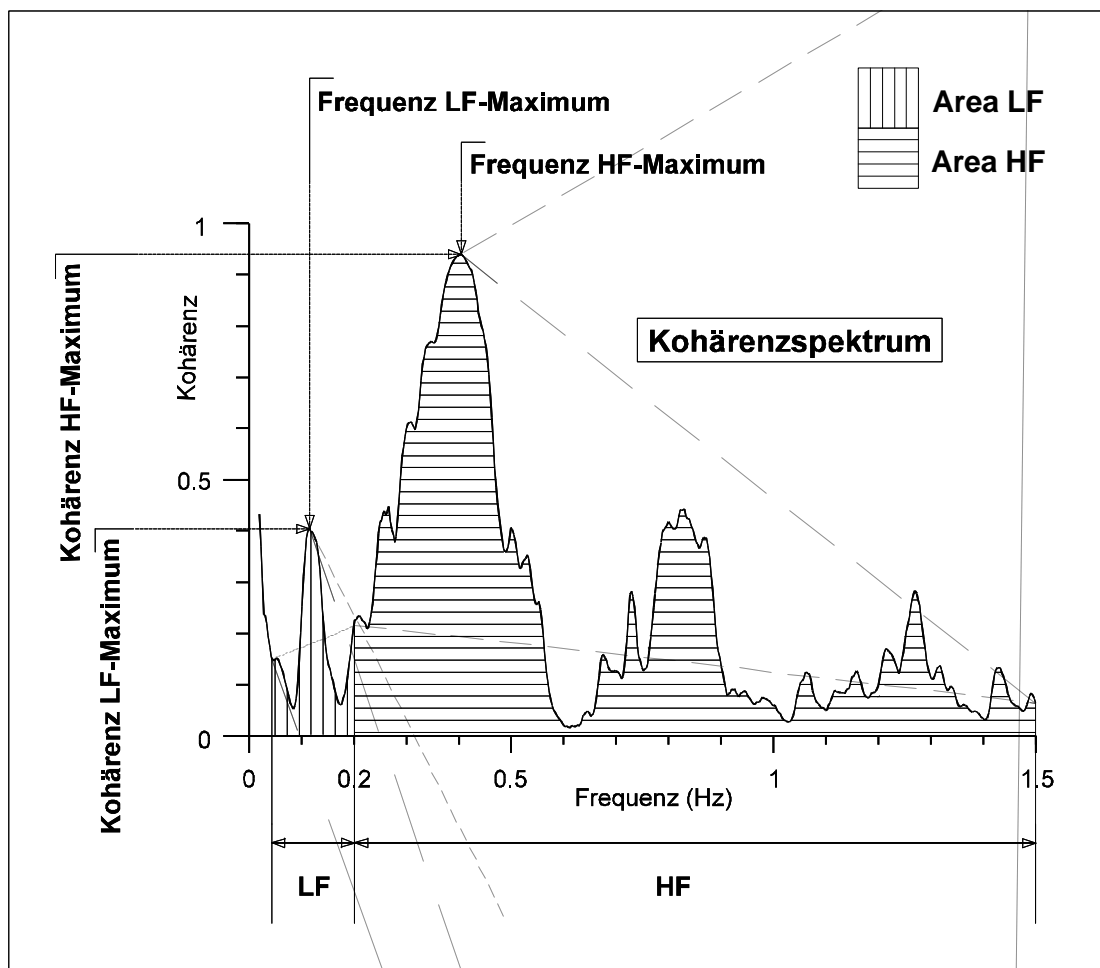


Abb.9: Kohärenzspektrum mit Darstellung der berechneten Parameter Frequenz und Kohärenz des HF- und des LF-Maximums; gleicher Datenabschnitt wie Abbildung 8

3.3.7. Die Ermittlung von Herz- und Atemfrequenz

Die Herzfrequenz (HR, Heart rate) wurde für den gewählten Untersuchungsabschnitt als Reziproke der Herzperiodendauern berechnet und über die Länge des Untersuchungsabschnittes (64-130s und 360s) gemittelt. Die entsprechende Formel lautet:

$$\text{mittlere Herzfrequenz (/min)} = \frac{1}{m} \sum_{n=1}^m \left(\frac{1}{\text{HPD}_n \text{ (ms)}} \cdot 60000 \right);$$

m = Anzahl der Herzperioden des untersuchten Datenabschnittes

Die Atemfrequenz wurde für den gewählten Untersuchungsabschnitt als Reziproke der Atemzugdauern berechnet und ebenfalls über die Länge des Untersuchungsabschnittes (64-130s und 360s) gemittelt. Die entsprechende Formel lautet:

$$\text{mittlere Atemfrequenz (/min)} = \frac{1}{k} \sum_{n=1}^k \left(\frac{1}{\text{Atemzugdauer } n \text{ (ms)}} \cdot 60000 \right);$$

k = Anzahl der Atemzüge des untersuchten Datenabschnittes

Die Atemzugdauer wurde als Zeitdauer vom Inspirationsbeginn des Atemzuges x bis zum Inspirationsbeginn des folgenden Atemzuges x+1 definiert. Die Bestimmung des Inspirationsbeginnes erfolgte mittels computergestützter Atemzuganalyse unter Verwendung heuristischer Algorithmen entsprechend der von Haddad et al. (40, 41) und Haidmayer et al. (42) angewandten Methodik.

3.3.8. Die statistische Auswertung

Die Irrtumswahrscheinlichkeiten wurde auf 5 % festgelegt.

Für jeden untersuchten Parameter wurde zur Testung auf statistische Signifikanz des Kurvenverlaufes der Mittelwerte der 14 Probanden der Friedman-Test durchgeführt (Testung mehrerer Gruppen abhängiger, ordinal skalierten Daten). Für jeden Proband und Meßtag kam jeweils der Medianwert der Werte aller für diesen Proband und Meßtag untersuchten Files zur Anwendung.

Die Kurven der Mittelwerte der 14 Probanden wurde mittels Wilcoxon-Test auf signifikante Veränderungen zwischen den einzelnen Untersuchungstagen untersucht (Testung von zwei Gruppen abhängiger, ordinal skalierte Daten). Diese Untersuchung wurde nur bei Signifikanz des Friedman-Testes durchgeführt. Für jeden Probanden und Meßtag kam wieder jeweils der Medianwert der Werte aller für diesen Proband und Meßtag untersuchten Files zur Anwendung.

Zur Untersuchung der Entwicklung der Kurvenverläufe auf Unterschiede zwischen den Geschlechtern wurde bei Signifikanz des Friedman-Testes für die jeweiligen Meßtage der U-Test nach Mann und Whitney durchgeführt (Testung von zwei Gruppen unabhängiger Daten).

Der Zusammenhang zweier metrisch skalierte Parameter (z.B. RSA und Atemfrequenz) wurde mittels Berechnung des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten und der Regressionskurve untersucht. Ob die Werte aller Files aller Messungen oder ob die Mittelwerte der 14 Probanden je Meßtag für die Berechnung verwendet wurden, ist den entsprechenden Grafiken und dem dazugehörigen Text zu entnehmen.

Zur Berechnung der Mittelwerte der 14 Probanden wurde je Proband, Meßtag und Schlafstadium der Medianwert des zu untersuchenden Parameters verwendet. Die Darstellung der Einzelverläufe der Probanden basiert ebenfalls auf den Medianwerten je Meßtag und Schlafstadium.

4. Ergebnisse

4.1. Die Respiratorische Sinusarrhythmie

4.1.1. Die Entwicklung der Respiratorischen Sinusarrhythmie im ersten Lebenshalbjahr im ruhigen Schlaf

Die Abbildung 10 zeigt einen signifikanten, deutlich nichtlinearen Verlauf der zeitlichen Entwicklung der RSA ($p < 0,0001$). Die mittlere RSA betrug im ruhigen Schlaf am ersten Tag 14,9 ms. Bis zum 3. Lebenstag ist ein signifikanter Anstieg der RSA zu verzeichnen ($p = 0,018$), gefolgt von einem ebenfalls signifikanten Abfall bis zum 21. Lebenstag ($p = 0,0039$). Anschließend zeigt die RSA einen nahezu linearen signifikanten Anstieg bis zum vollendeten ersten Lebenshalbjahr ($p = 0,001$) auf 47,3 ms.

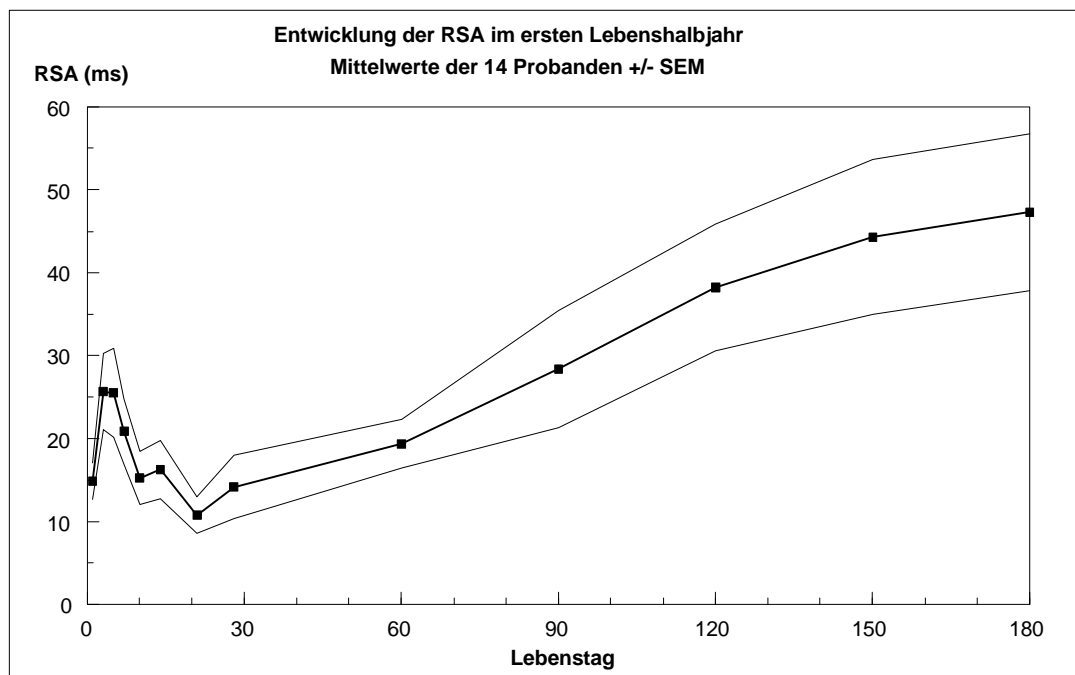


Abb.10: Die Entwicklung der RSA (in ms) im ersten Lebenshalbjahr; Mittelwerte der 14 Probanden +/- der Standardabweichung der Mittelwerte (Standard error of the mean, SEM)

Daß diese Entwicklung den individuellen Verläufen sehr ähnlich ist, zeigt Abbildung 11. Auffallend ist die interindividuelle Differenz in der

Ausprägung der Absolutwerte der RSA. Der niedrigste Wert betrug am 1. Lebenstag 5 ms (Proband 2), der höchste 31 ms (Proband 25). Diese Differenz wächst mit zunehmendem Alter und erreicht am Ende unserer Meßperiode ihr Maximum mit einer RSA von 14 ms (Proband 15) gegen eine RSA von 141 ms (Proband 1). Dies zeigt sich auch in der Zunahme des SEM in Abbildung 10.

Trotz der interindividuellen Variabilität zeigt sich jedoch bei allen Probanden nach in der ersten Woche erreichten relativ hohen RSA-Werten ein deutlicher Abfall der RSA mit Minimum um die 2. bis 4. Woche, gefolgt von einem Anstieg der RSA bis zum vollendeten ersten Lebenshalbjahr.

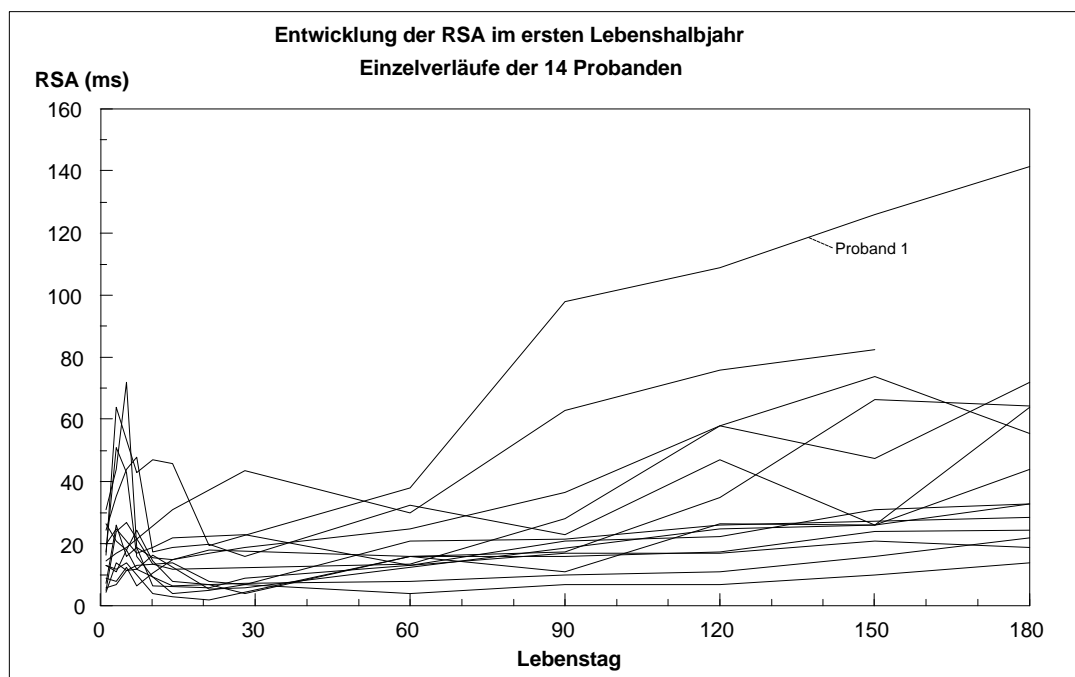


Abb.11: Die Entwicklung der RSA im ersten Lebenshalbjahr, individuelle Verläufe der 14 Probanden

Abbildung 12 zeigt die Entwicklung des prozentualen Anteils des SEM an der RSA. Dieser steigt jedoch nicht signifikant ($r=0,114$; Irrtumswahrscheinlichkeit 5% bei $r=0,52$ [das heißt, bei einem Wert von $>0,52$ ist die Korrelation signifikant]).

Daraus folgt, daß wie in den Abbildungen 10 und 11 dargestellt die interindividuelle Differenz in der Ausprägung der RSA im zeitlichen Verlauf in *Absolutwerten* (in ms) zwar wächst, sich aber *relativ* (unter Berücksichtigung der im Verlauf auch zunehmenden RSA) die interindividuelle Differenz in der Höhe der RSA zwischen den Probanden nicht signifikant ändert.

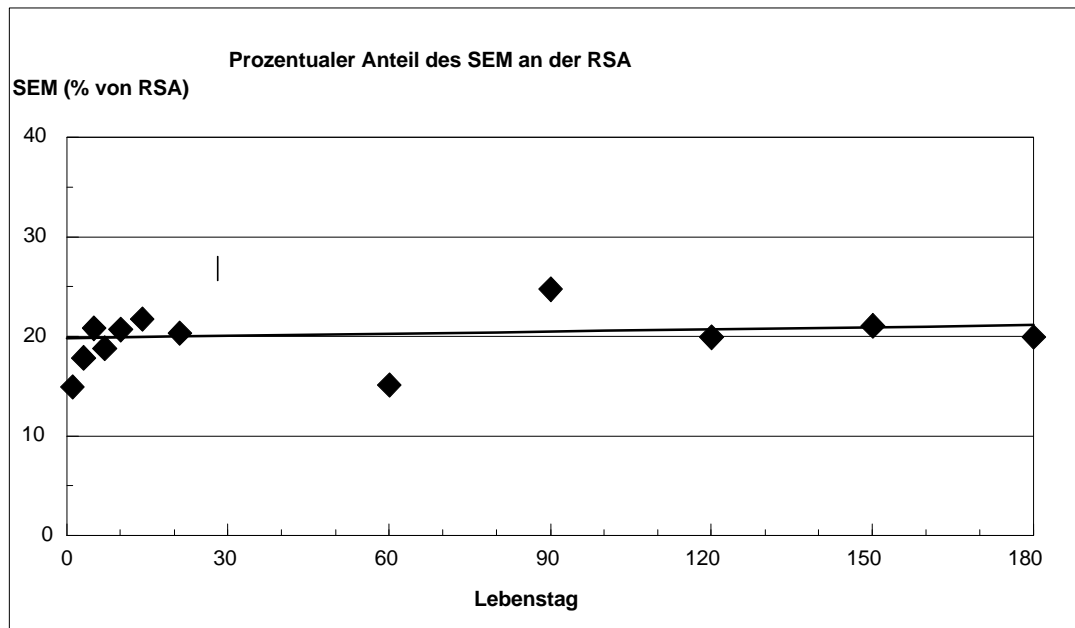


Abb.12: Die Entwicklung des prozentualen Anteils des SEM an der RSA; mit Regressionskurve ($y=0,0074x+19,9$; $n=14$)

Um bei interindividuell starken Unterschieden in der Ausprägung der RSA die Vergleichbarkeit der individuellen Verläufe zu verbessern, wurde auch die prozentuale Entwicklung der RSA in Prozent vom Ausgangswert (1. Lebenstag) untersucht (siehe Abbildungen 13 und 14).

Es zeigt sich ein im Wesentlichen unveränderter, ebenfalls signifikanter Kurvenverlauf ($p<0,0001$). Der bei den Absolutwerten der RSA mit hohen Werten auffallende Proband 01 (siehe Abbildung 11) zeigt bei der prozentualen Zunahme der RSA aufgrund des von Anfang an hohen Niveaus der RSA keine Prominenz. Dagegen imponiert Proband 2 mit einer starken prozentualen Zunahme der RSA bei jedoch sehr geringer RSA am 1. Lebenstag (5 ms; Mittelwert aller Probanden 14,9 ms)

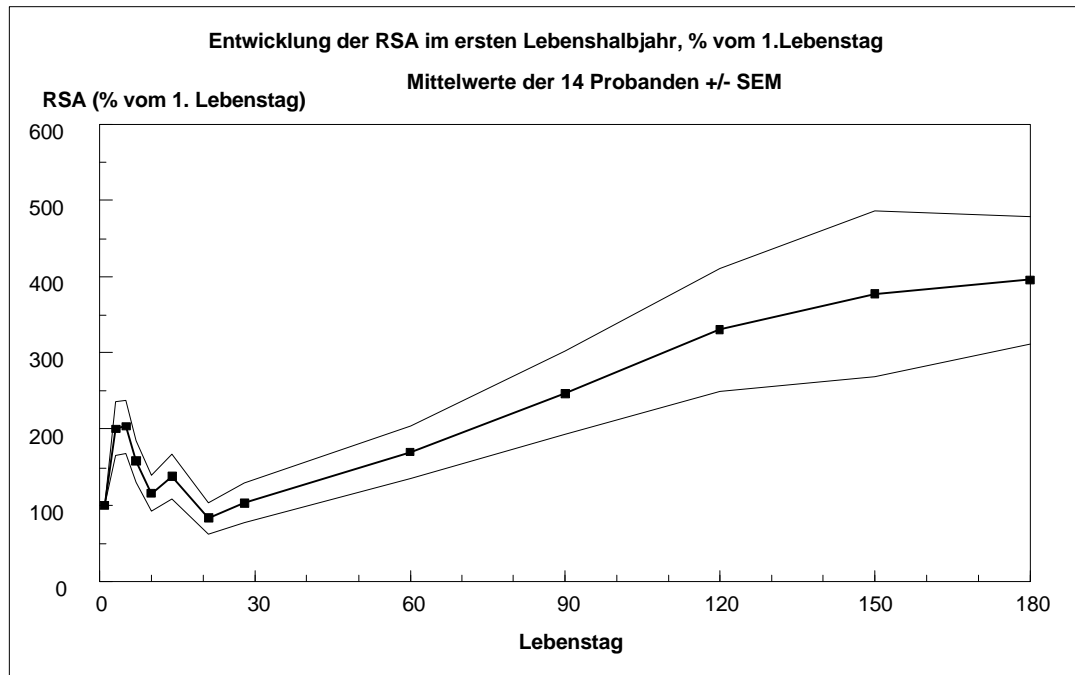


Abb.13: Die Entwicklung der RSA im ersten Lebenshalbjahr in % des Wertes des ersten Lebenstages; Mittelwerte der 14 Probanden +/- der Standardabweichung der Mittelwerte.

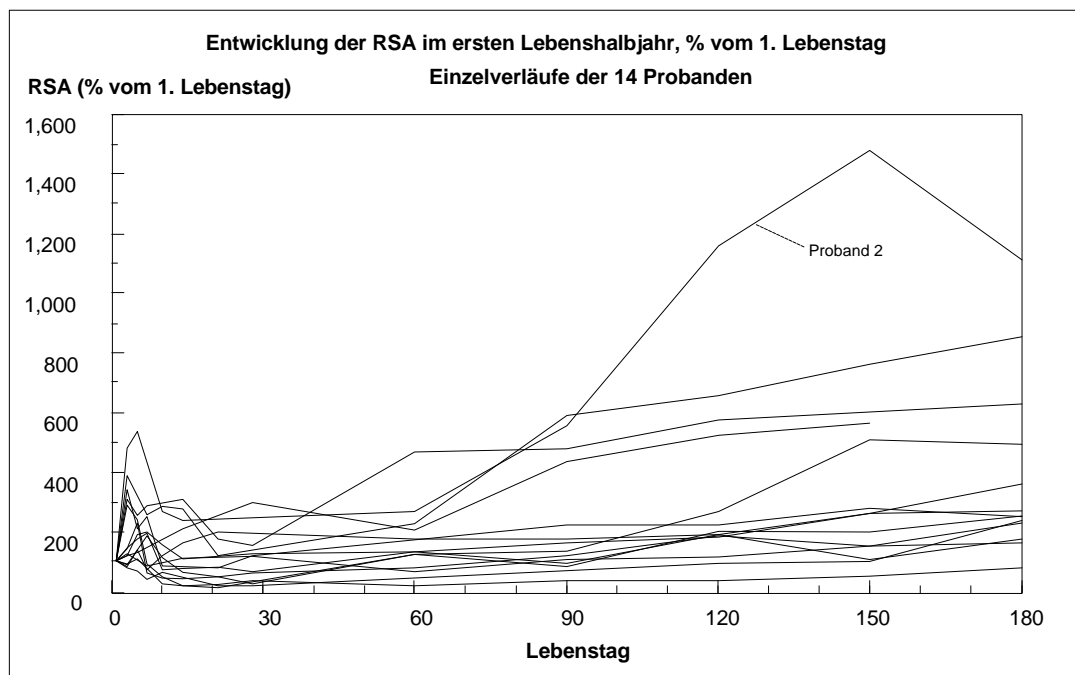


Abb.14: Die Entwicklung der RSA im ersten Lebenshalbjahr in % des Wertes des 1. Lebenstages; individuelle Verläufe der 14 Probanden

Abbildung 15 und 16 zeigen den zeitlichen Verlauf des mittleren prozentualen Anteils der RSA an der mittleren HPD.

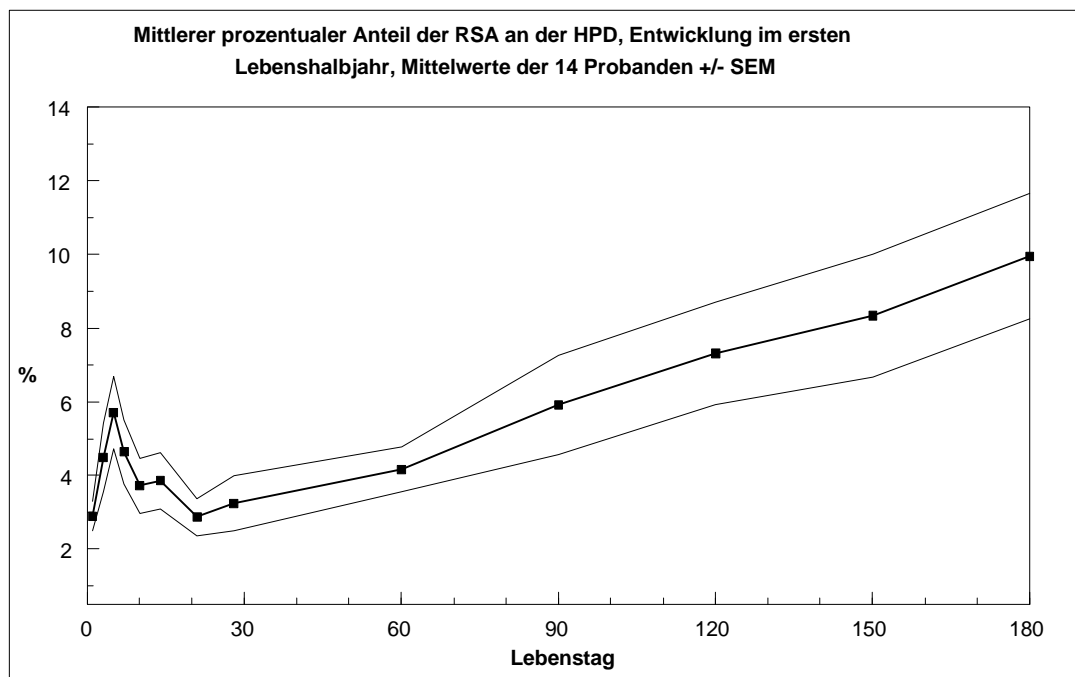


Abb.15: Die Entwicklung des prozentualen Anteils der mittleren RSA an der mittleren HPD im ersten Lebenshalbjahr in % der HPD; Mittelwerte der 14 Probanden +/- der Standardabweichung der Mittelwerte

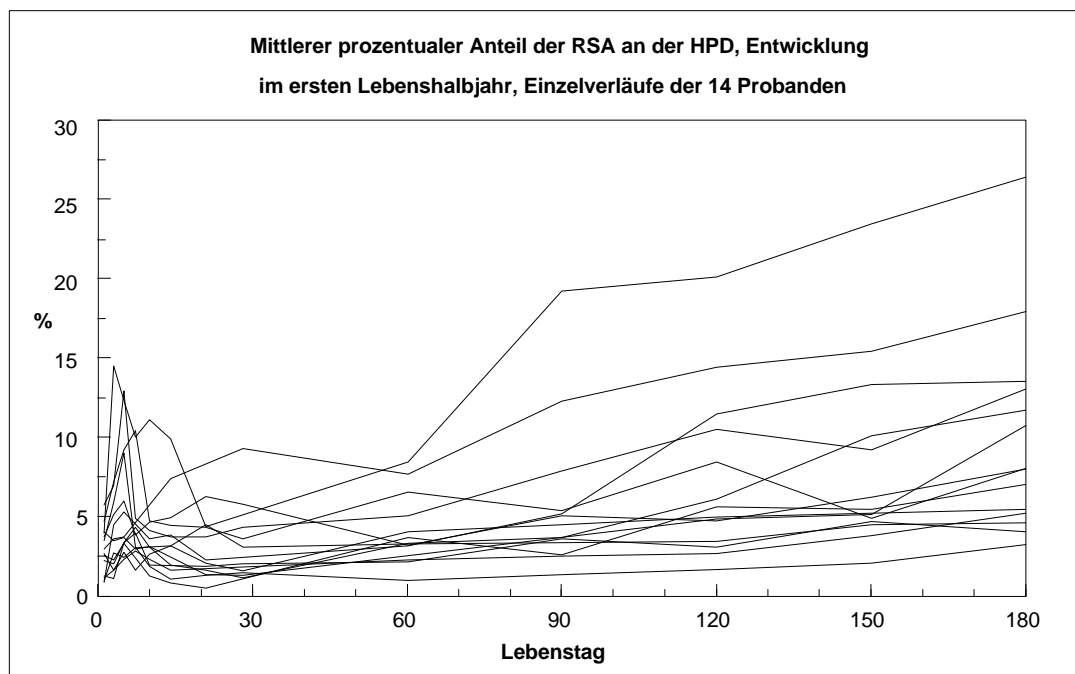


Abb.16: Die Entwicklung des prozentualen Anteils der mittleren RSA an der jeweiligen mittleren HPD in % der HPD, individuelle Verläufe der 14 Probanden

Der mittlere prozentuale Anteil der RSA an der jeweiligen Herzperiodendauer beträgt am ersten Lebenstag 2,9%. Bei signifikantem Kurvenverlauf ($p < 0,0001$) nimmt er bis zum 5. Lebenstag zu ($p = 0,0015$), anschließend wieder Abfall bis zum 21. Lebenstag ($p = 0,0076$) mit nachfolgendem Anstieg bis zum vollendeten ersten Lebenshalbjahr ($p = 0,0010$). Bis zum 180. Lebenstag ist der Wert auf 10% gestiegen.

4.1.2. Die Untersuchung der RSA im ruhigen Schlaf auf mögliche Einflußgrößen

RSA und Atemfrequenz

Zur Untersuchung der Beziehung der RSA zur Atemfrequenz (AF) sind in Abbildung 17 für jeden File aller Probanden die RSA gegen die gemittelten Werte der Atemfrequenz zunächst unabhängig vom Lebensalter dargestellt.

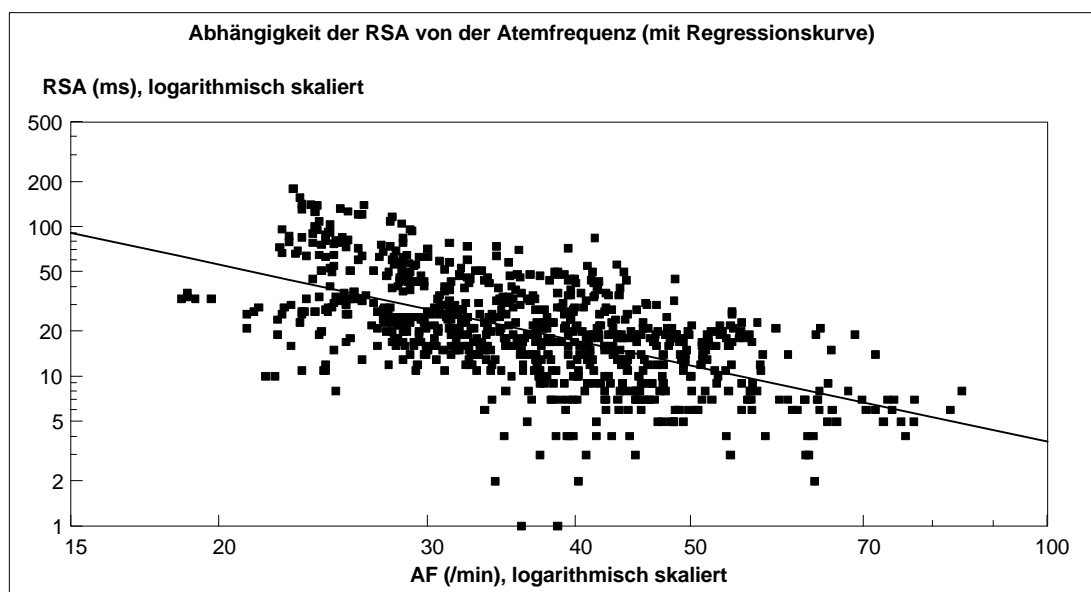


Abb.17: Abhängigkeit der RSA von der Atemfrequenz mit Regressionskurve ($y = 887x^{-1,69}$; $n = 782$)

Atemfrequenz und RSA stehen in einem engen Zusammenhang im Sinne einer Potenzfunktion. Höhere Atemfrequenzen sind bei allen

14 Probanden mit einer niedrigen RSA verbunden. Es besteht eine signifikante negative Korrelation zwischen Atemfrequenz und RSA (Korrelationskoeffizient $r=-0,598$. Irrtumswahrscheinlichkeit 5% bei $r=0,068$).

Zur Untersuchung der zeitlichen Entwicklung dieses Zusammenhanges wird zunächst in Abbildung 18 die Entwicklung der Atemfrequenz im ersten Lebenshalbjahr dargestellt.

Es zeigt sich ein signifikanter, nichtlinearer Verlauf der zeitlichen Entwicklung der Atemfrequenz ($p<0,0001$). Am ersten Lebenstag beträgt die mittlere Atemfrequenz 42,3/min. Zwischen 5. Lebenstag und 21. Lebenstag ist ein signifikanter Anstieg der mittleren Atemfrequenz auf 45,6/min zu verzeichnen ($p=0,023$), gefolgt von einem ebenfalls signifikanten Abfall bis auf 28,3/min zum 180. Lebenstag ($p=0,001$).

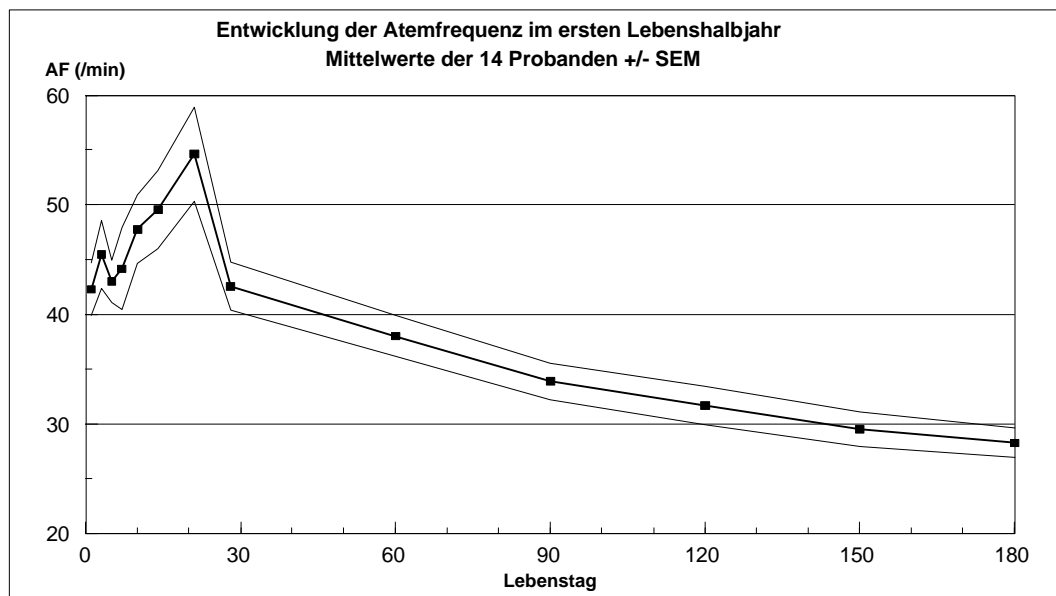


Abb.18: Entwicklung der Atemfrequenz im ersten Lebenshalbjahr mit einem Anstieg der Atemfrequenz bis 21. Lebenstag und nachfolgender Verringerung bis zum 180. Lebenstag. Darstellung der Mittelwerte der 14 Probanden +/- der Standardabweichung der Mittelwerte

Abbildung 19 zeigt als dreidimensionale Grafik die Beziehung zwischen Atemfrequenz, RSA und Alter des Probanden. In dieser Grafik sind für alle Probanden die Mittelwerte von RSA und Atemfrequenz für jeden Meßtag dargestellt.

Es fällt eine deutliche Zunahme der Streuung der individuellen Atemfrequenz-Werte bis zum 21. Tag auf, gefolgt von einer kontinuierlichen Abnahme bis zum 180. Tag (siehe Abbildung 19).

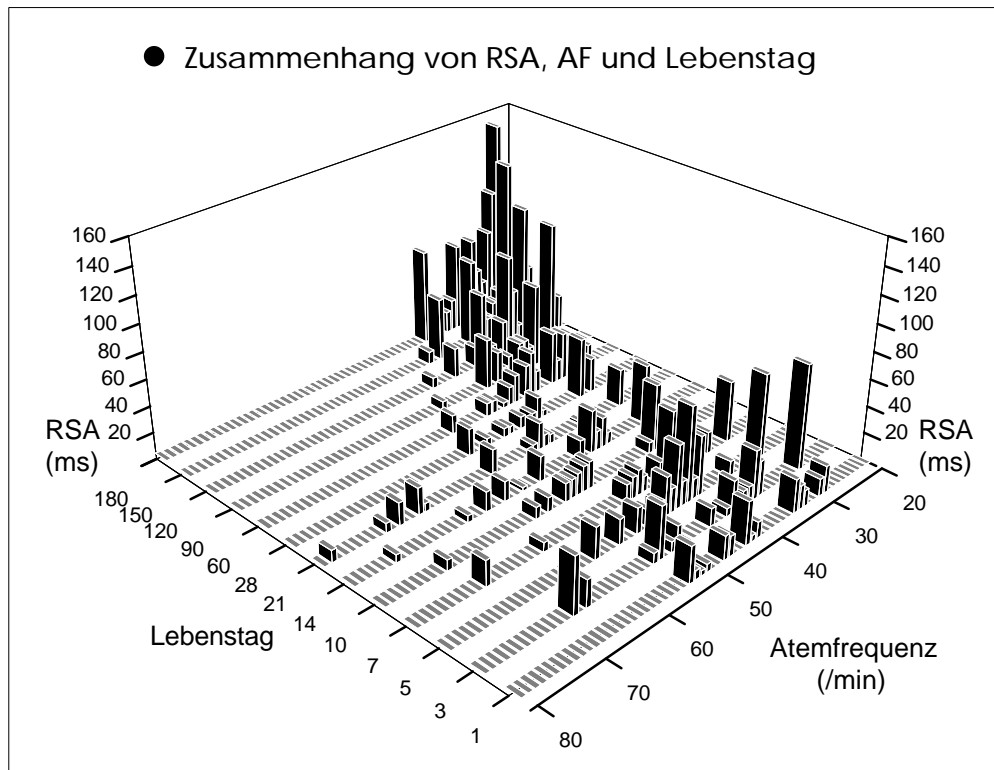


Abb.19: Entwicklung von RSA und AF im ersten Lebenshalbjahr. Je Proband und Meßtag Medianwerte von RSA und Atemfrequenz. Zum 21. Lebenstag hin zunehmende interindividuelle Streuung und Zunahme der mittleren Atemfrequenz bei gleichzeitig abnehmender mittlerer RSA, anschließend Abnahme von mittlerer Atemfrequenz und deren Streuung bei Zunahme der mittleren RSA

In der Einzelbetrachtung der Werte der einzelnen Lebenstage bestätigt sich mit Ausnahme des 1., 5. und 10. Lebenstages über den gesamten zeitlichen Verlauf der in Abbildung 17 (dort jedoch ohne Rücksicht auf den zeitlichen Verlauf) dargestellte Zusammenhang zwischen Atemfrequenz und RSA. Am 1., 5. und 10. Lebenstag ist der Zusammenhang statistisch nicht signifikant. Für die Berechnung wurden pro Proband und Meßtag die Medianwerte verwendet.

RSA und Herzfrequenz

Um die Abhängigkeit der RSA von der Herzfrequenz anschaulich zu machen, wurde in Abbildung 20 für jeden File aller 14 Probanden die RSA gegen die gemittelten Werte der Herzfrequenz zunächst unabhängig vom Lebensalter dargestellt.

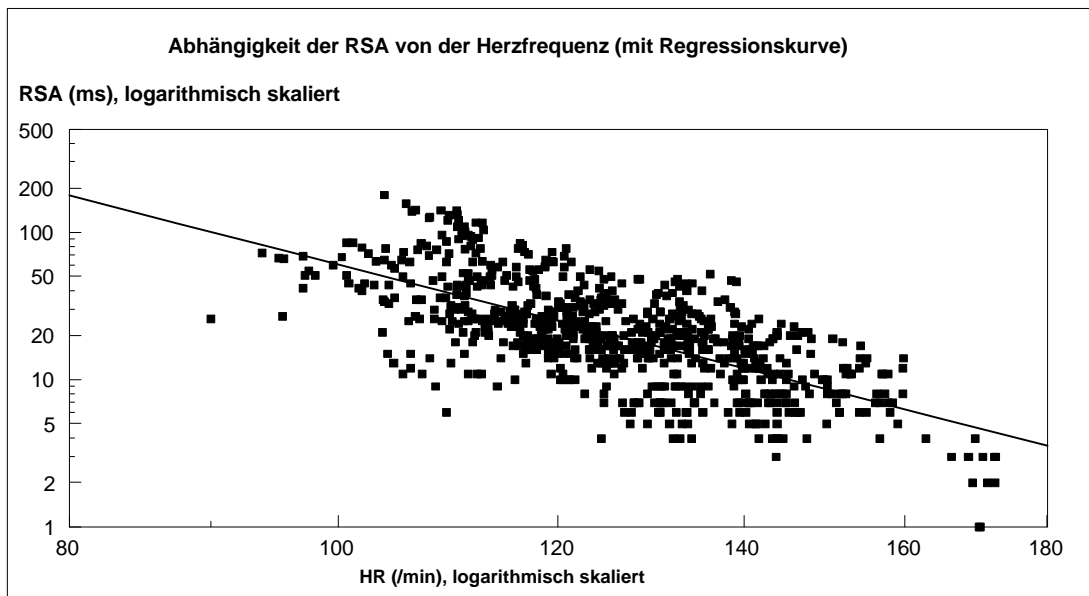


Abb.20: Abhängigkeit der RSA von der Herzfrequenz mit Regressionskurve
($y = 2,6 \cdot 10^{11} \cdot x^{-4,82}$; $n=782$)

Herzfrequenz und RSA stehen ebenso wie Atemfrequenz und RSA in einem engen Zusammenhang im Sinne einer Potenzfunktion. Höhere Herzfrequenzen sind bei allen 14 Probanden mit einer niedrigen RSA verbunden. Es besteht eine signifikante negative Korrelation zwischen Herzfrequenz und RSA (Korrelationskoeffizient $r=-0,598$; 5% bei $r=0,068$).

Zur weiteren Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Herzfrequenz und RSA erfolgt die Darstellung der Entwicklung der Herzfrequenz im ersten Lebenshalbjahr in Abbildung 21.

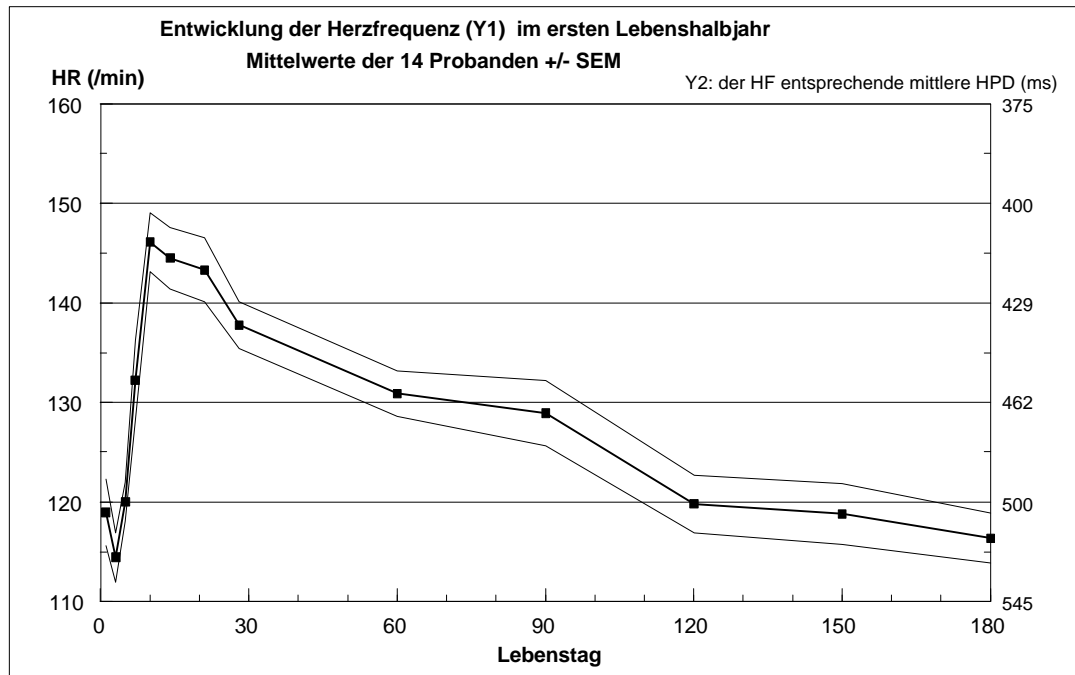


Abb.21: Entwicklung der Herzfrequenz im ersten Lebenshalbjahr, Mittelwerte der 14 Probanden +/- der Standardabweichung der Mittelwerte (SEM)

Es zeigt sich ebenfalls ein signifikanter, nichtlinearer Verlauf der Entwicklung der Herzfrequenz ($p < 0,0001$). Am ersten Lebenstag beträgt die mittlere Herzfrequenz 119/min, am 10. Lebenstag 146/min und am 180. Lebenstag 116/min. Zwischen 3. Lebenstag und 10. Lebenstag ist ein signifikanter Anstieg der mittleren Herzfrequenz zu verzeichnen ($p = 0,002$). Dieses Frequenzniveau wird bis zum 21. Tag (bei einem leichten, nicht signifikanten Abfall) gehalten, um anschließend zum 180. Tag hin signifikant abzufallen ($p = 0,001$).

Abbildung 22 stellt als dreidimensionale Grafik die Beziehung zwischen Herzfrequenz, RSA und Alter des Probanden dar. In dieser Grafik sind für alle Probanden die Mittelwerte von RSA und Herzfrequenz für jeden Meßtag dargestellt. Hier zeigt sich deutlich, daß sich der in Abbildung 20 (dort jedoch ohne Rücksicht auf den zeitlichen Verlauf) dargestellte Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und RSA über den gesamten zeitlichen Verlauf erstreckt. Eine signifikante negative Korrelation von RSA und HR besteht an allen gemessenen Lebenstage. Die in Abbildung 19 dargestellte Zunahme der Streuung der individuellen Atemfrequenzwerte bis zum 21. Lebenstag kann für die Herzfrequenz nicht nachgewiesen werden.

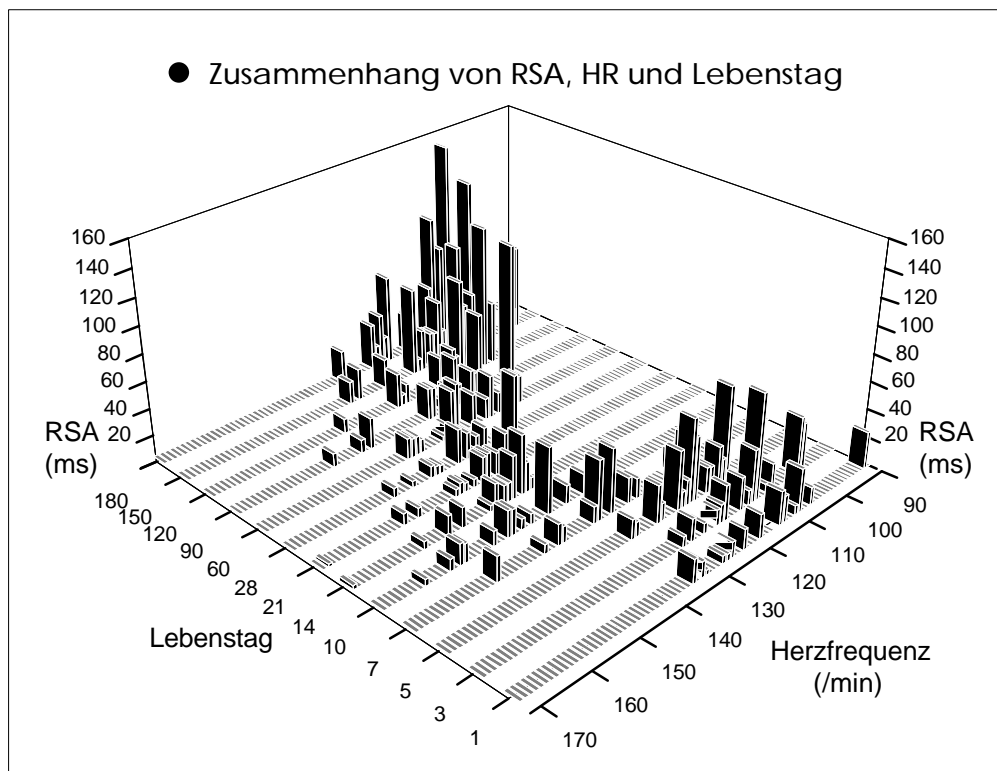


Abb.22: Entwicklung von RSA und Herzfrequenz (HR) im ersten Lebenshalbjahr. Je Proband und Meßtag Medianwerte von RSA und Herzfrequenz

RSA und Quotient aus Herzfrequenz und Atemfrequenz

Den Zusammenhang von RSA und Anzahl der Herzschläge pro Atemzug illustriert Abbildung 23. Es wurden für alle Files aller Probanden zunächst unabhängig vom Meßzeitpunkt die gemittelten Werte der RSA und des Quotienten aus Herz- und Atemfrequenz (Q) dargestellt.

Höhere Quotienten aus Herz- und Atemfrequenz sind bei allen 14 Probanden mit einer höheren RSA verbunden; das heißt, je mehr Herzschläge pro Atemzug stattfinden, desto höher ist die RSA.

Es besteht eine signifikante positive Korrelation zwischen Q und RSA (Korrelationskoeffizient $r=0,364$; 5% bei $r=0,068$), wobei jedoch die Korrelation deutlich geringer ist als die zwischen RSA und Herz- oder Atemfrequenz.

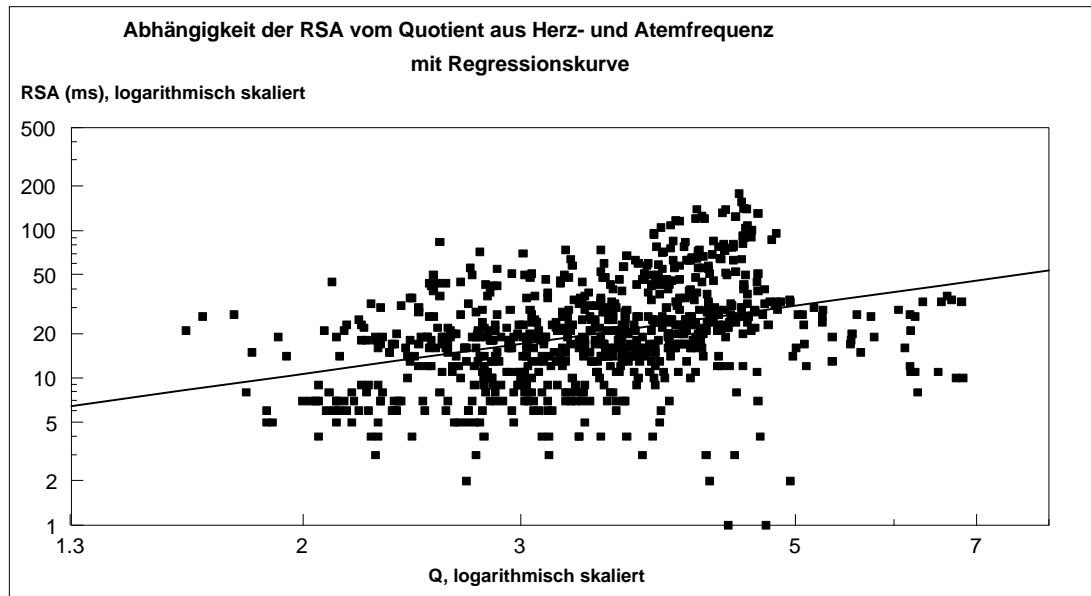


Abb.23: Abhängigkeit der RSA vom Quotient (Q) aus Herzfrequenz und Atemfrequenz mit Regressionskurve ($y=4,75x^{1,17}$; $n=782$)

Die zeitliche Entwicklung von Q ist in Abbildung 24 dargestellt. Es zeigt sich ein signifikanter, nichtlinearer Verlauf der zeitlichen Entwicklung der Quotienten ($p<0,0001$). Am ersten Lebenstag ist $Q=2,9$; das heißt, in der Zeit von einem Atemzug erfolgen 2,9 Herzschläge. Zwischen 3. Lebenstag und 10. Lebenstag ist ein signifikanter Anstieg von Q zu verzeichnen ($p=0,0157$). Der bis zum 21. Tag folgende Abfall ist nicht signifikant ($p=0,074$). Der nachfolgende Anstieg ist jedoch vom 21. zum 28. Tag und vom 21. zum 180. Tag signifikant ($p=0,011$ und $p=0,001$). Am 180. Lebenstag ist $Q=4,5$; das heißt, die Anzahl der Herzschläge pro Atemzug ist auf 4,5 angestiegen.

Daß die Korrelation zwischen RSA und Q deutlich geringer ist, als zwischen RSA und Herz- oder Atemfrequenz, zeigt sich neben dem geringeren Korrelationskoeffizienten deutlich in Abbildung 25. Höhere Q-Werte sind nicht so offensichtlich mit einer höheren RSA verbunden wie höhere Werte der AF und HR (vergleiche Abbildung 19 u. 21). Unter Beachtung des Meßzeitpunktes ergibt sich eine signifikante Korrelation zwischen RSA und Q nur am 3., 7., 14., 28., 120. und 150. Lebenstag. An allen diesen Tagen ist ein höheres Q mit einer höheren RSA verbunden. An den anderen Meßtagen ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang.

Auffällig ist weiterhin die große interindividuelle Streuung der Q-Werte. Ab 21. Lebenstag nimmt diese Streuung deutlich ab.

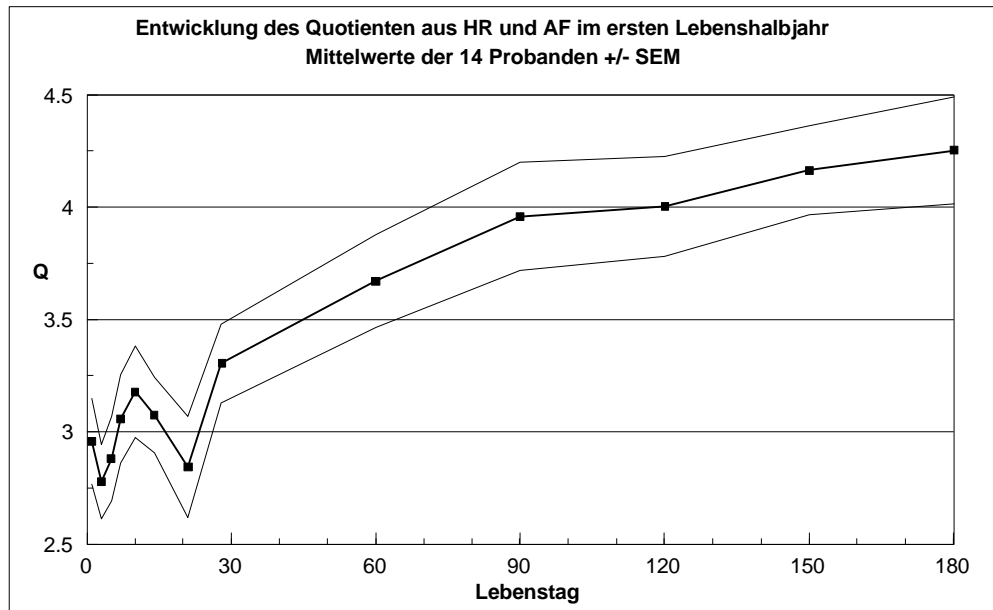


Abb.24: Entwicklung des Quotienten aus Herz- und Atemfrequenz im ersten Lebenshalbjahr, Mittelwerte der 14 Probanden +/- der Standardabweichung der Mittelwerte (SEM)

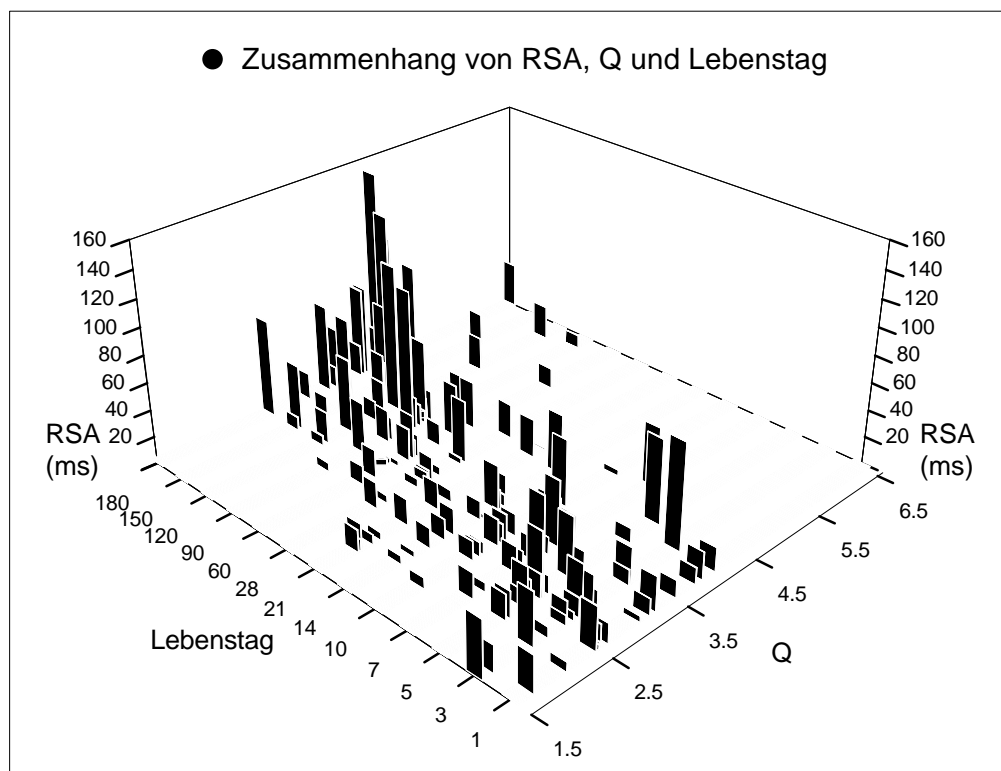


Abb.25: Entwicklung von RSA und Q im ersten Lebenshalbjahr. Je Proband und Meßtag Medianwerte von RSA und Herzfrequenz
Die RSA - Untersuchung auf weitere mögliche Einflußgrößen

Als erstes wird der Einfluß des Abstandes des Zeitpunktes der ersten Messung vom Geburtszeitpunkt untersucht. Es findet sich kein signifikanter Zusammenhang von Meßzeitpunkt postnatal und RSA (Korrelationskoeffizient $r=-0,183$; 5% bei $r=0,53$).

Desweiteren konnte kein signifikanter Zusammenhang von RSA am ersten Tag und Geburtsgewicht gefunden werden (Korrelationskoeffizient $r=0,155$; 5% bei $r=0,51$).

Auch Schwangerschaftsdauer und RSA am ersten Lebenstag stehen bei den Probanden nicht in signifikantem Zusammenhang (siehe Abbildung 19, Korrelationskoeffizient $r=0,099$; 5% bei $r=0,51$).

An dieser Stelle sei nochmals darauf hingewiesen, daß an der Untersuchung nur zeitgerecht und eutroph Geborene mit unkompliziertem Geburtsverlauf als Probanden teilnahmen (weitere Kriterien siehe Methodik, Pkt. 3.1.).

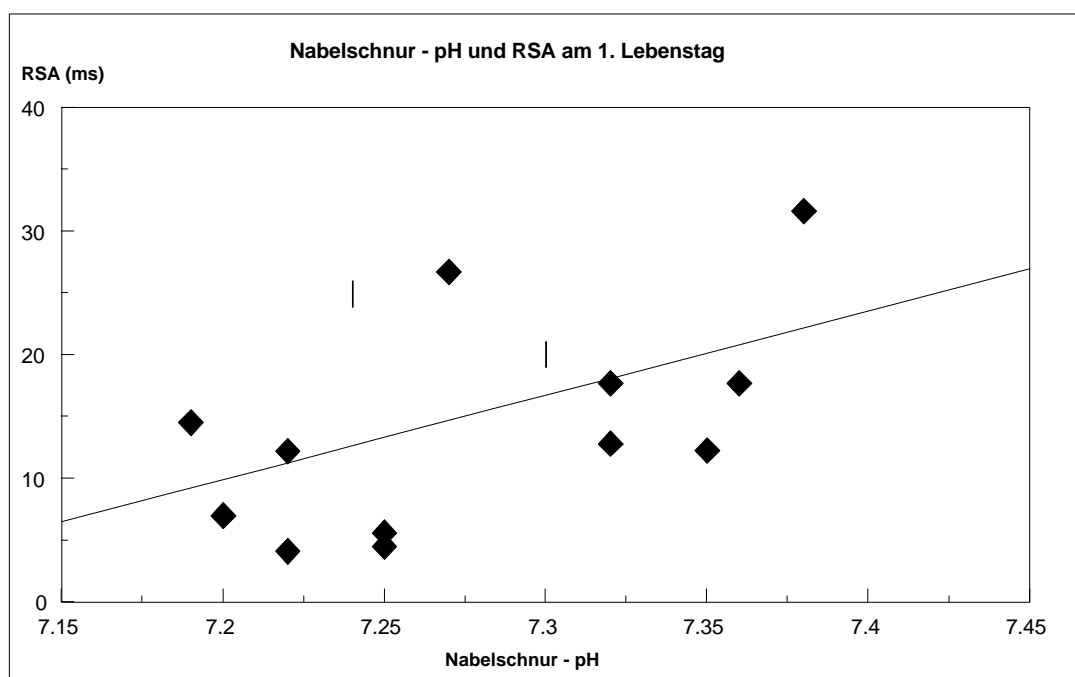


Abb.26: Abhängigkeit der RSA am ersten Lebenstag vom Nabelschnur - pH, je Proband Medianwerte der RSA; mit Regressionskurve ($y=68,1x-480$; $n=14$)

Zwischen Nabelschnur-pH zum Zeitpunkt der Geburt und RSA am ersten Lebenstag konnte ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden ($r=0,514$; $_{5\%}$ bei $r=0,51$; siehe Abbildung 26).

Die RSA am ersten Lebenstag ist um so geringer, desto stärker die perinatale Acidose ist.

In diesem Zusammenhang ist bei dem oben dargestellten signifikanten Zusammenhang von Atemfrequenz, Herzfrequenz und RSA deren Verhalten am ersten Meßtag in Abhängigkeit vom Nabelschnur-pH von Interesse (siehe Abbildung 27).

Nabelschnur - pH und Herzfrequenz am ersten Lebenstag korrelieren nicht signifikant (Korrelationskoeffizient $r=0,12$; $_{5\%}$ bei $r=0,51$), wogegen Nabelschnur - pH und Atemfrequenz am ersten Lebenstag eine signifikante negative Korrelation zeigen (Korrelationskoeffizient $r=-0,531$; $_{5\%}$ bei $r=-0,51$).

Somit war bei den Probanden eine stärkere perinatale Acidose mit einer höheren Atemfrequenz noch mehrere Stunden nach der Geburt nachweisbar (die früheste Messung wurde erst 5h nach der Geburt durchgeführt).

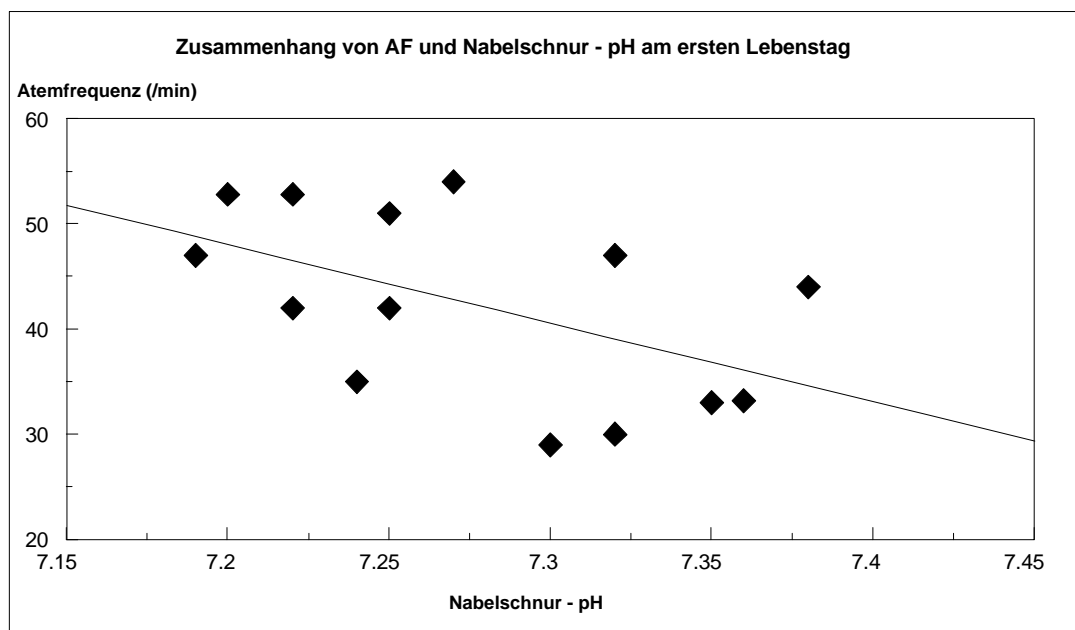


Abb.27: Abhängigkeit der AF am ersten Lebenstag vom Nabelschnur-pH, Medianwerte der AF je Proband, mit Regressionskurve

Die Untersuchungen der weiteren Entwicklung des Verhältnisses von Nabelschnur-pH und RSA zeigen, daß die signifikante positive

Korrelation zwischen Nabelschnur-pH und RSA auch noch am 3. und 5. Lebenstag zu finden ist (Korrelationskoeffizient $r_{3.LT}=0,54$; $r_{5.LT}=0,59$; 5% bei $r=0,51$; siehe Abbildung 28).

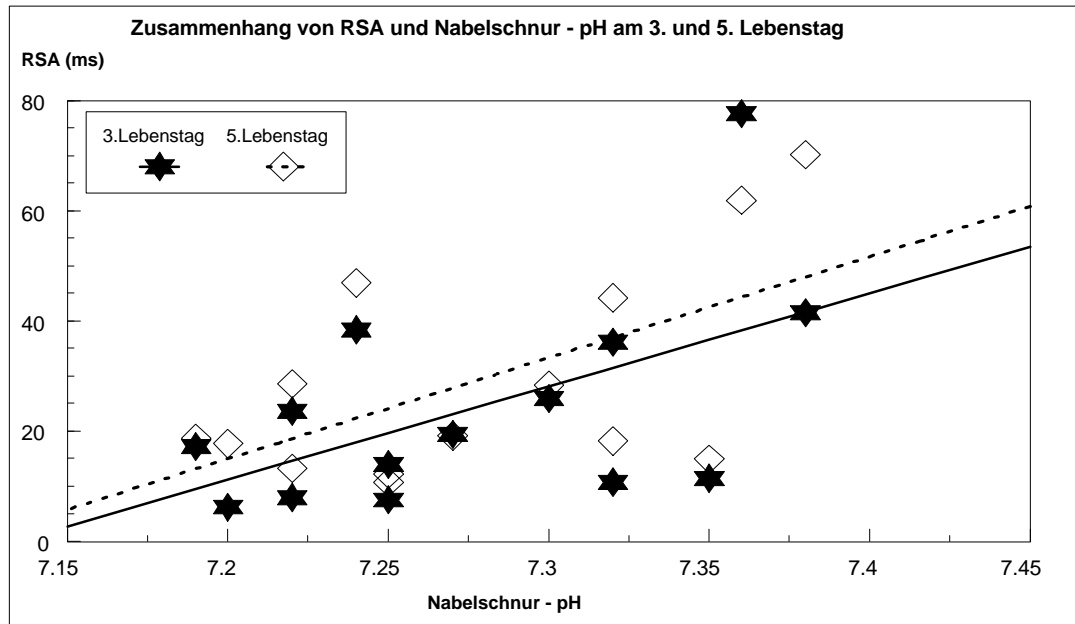


Abb.28: Abhängigkeit der RSA am 3. und 5. Lebenstag vom Nabelschnur-pH, Medianwerte je Proband, mit Regressionskurven

An den nachfolgenden Lebenstagen läßt sich keine signifikante Korrelation beider Parameter mehr finden.

Zwischen der weiblichen und der männlichen Probandengruppe unterscheidet sich weder die Entwicklung der RSA, noch die Höhe der RSA an den einzelnen Lebenstagen signifikant (jeweils $p>0,05$).

Auch bei der Entwicklung von Atem- und Herzfrequenz sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern finden (jeweils $p>0,05$).

4.1.3. Die Entwicklung der Respiratorischen Sinusarrhythmie im ersten Lebenshalbjahr im aktiven Schlaf

Eine Diskrimination zwischen der Atmung zuordenbaren HPD-Schwankungen und anderen HPD-Schwankungen war aufgrund der beim aktiven Schlaf in der HPD-Zeitreihe enthaltenen multiplen instabilen Schwingungskomponenten nicht sicher möglich (siehe Abbildung 4).

4.2. Die Kreuzkorrelation zwischen Atmung und Herzfrequenz

4.2.1. Die Entwicklung der größten negativen Kreuzkorrelation im ersten Lebenshalbjahr im ruhigen Schlaf

Die Abbildung 29 zeigt einen signifikanten, deutlich nichtlinearen Verlauf der zeitlichen Entwicklung des Kreuzkorrelationskoeffizienten ($p < 0,0001$), ebenso wie Abbildung 10 für die Entwicklung der RSA. Nach einem Wert des Kreuzkorrelationskoeffizienten am ersten Lebenstag von -0,25 und einem nicht signifikanten Anstieg bis zum 7. Tag ($p = 0,074$) folgt bis zum 21. Lebenstag ist ein signifikanter Abfall des Kreuzkorrelationskoeffizienten ($p = 0,0035$) auf -0,19. Anschließend steigt der Kreuzkorrelationskoeffizient signifikant bis zum vollendeten ersten Lebenshalbjahr ($p = 0,001$) auf -0,49.

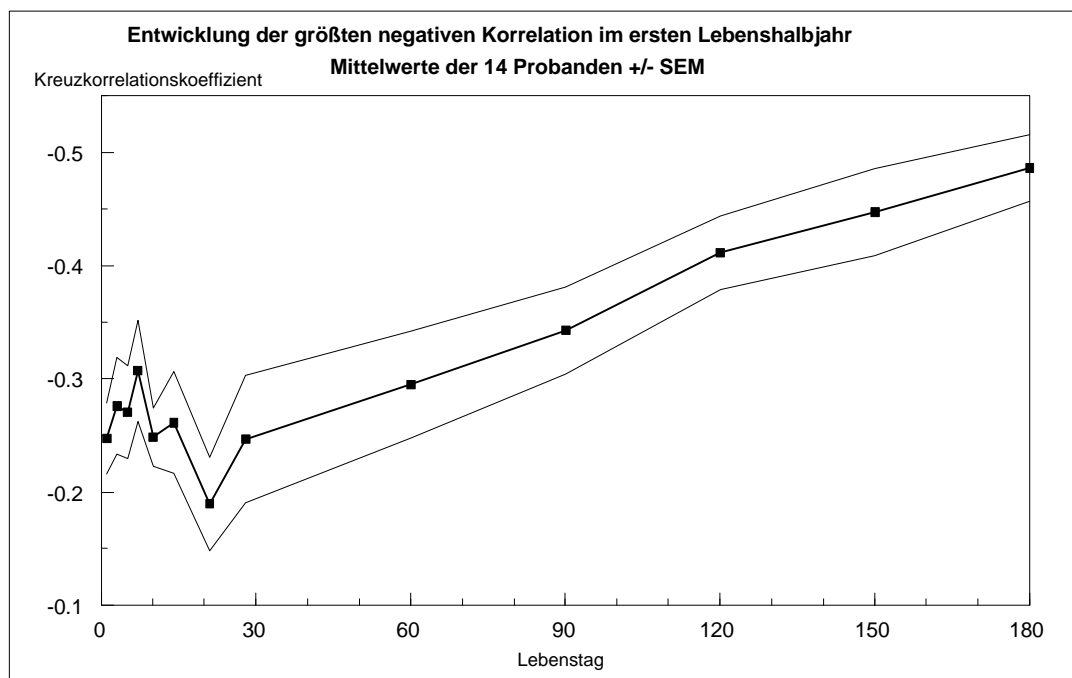


Abb.29: Die Entwicklung des Kreuzkorrelationskoeffizienten im ersten Lebenshalbjahr; Mittelwerte der 14 Probanden +/- der Standardabweichung der Mittelwerte (SEM)

Der individuelle Verlauf der Entwicklung des KKK bei den 14 Probanden ist in Abbildung 30 dargestellt.

Hier kommt die interindividuelle Variabilität noch stärker zum Ausdruck als bei der RSA. Es zeigt sich nach den in der ersten Woche erreichten relativ hohen Werten ein Abfall des KKK bis zur 2. bis 4. Woche, gefolgt von ansteigenden Werten zum 180. Lebenstag.

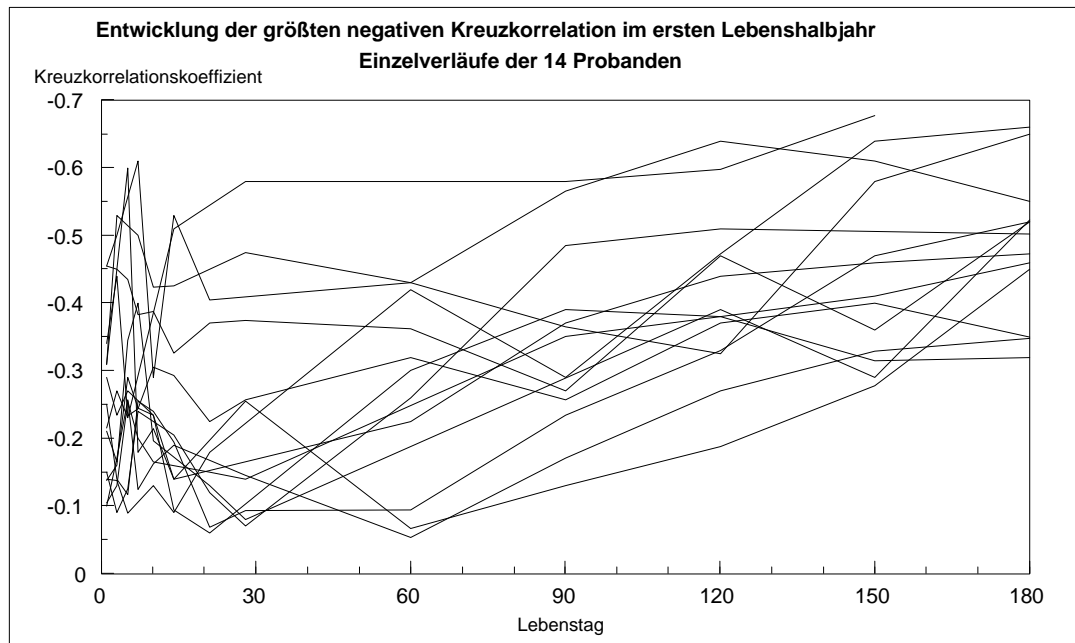


Abb.30: Die Entwicklung des KKK im ersten Lebenshalbjahr, individuelle Verläufe der 14 Probanden

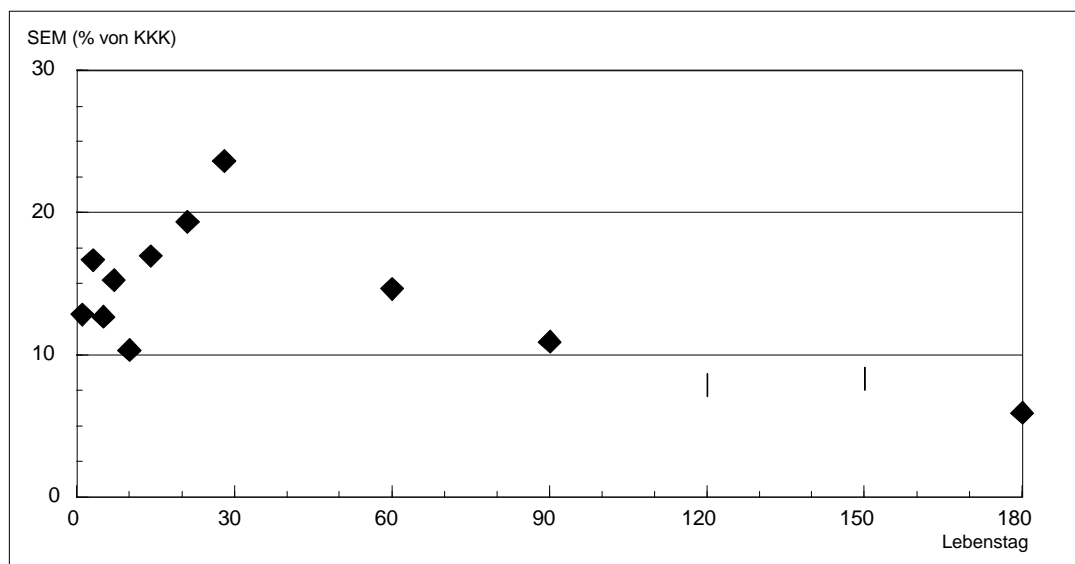


Abb.31: Die Entwicklung des prozentualen Anteils des SEM am Kreuzkorrelationskoeffizient; Mittelwerte aller Probanden

Abbildung 31 zeigt die Entwicklung des prozentualen Anteils des SEM am KKK. Dieser steigt signifikant bis zum 28. Tag ($r=0,80$; $_{5\%}$ bei $r=0,675$), um anschließend bis zum 180. Lebenstag signifikant abzufallen ($r=0,914$; $_{5\%}$ bei $r=0,75$).

Damit nimmt die interindividuelle Variation der Kreuzkorrelation zwischen Atmung und Herzfrequenz im ersten Lebensmonat (insbesondere vom 10. - 28. Tag) zu, anschließend verringert sich diese bis zu einem Minimum am 180. Lebenstag.

Analog zur Untersuchung der RSA erfolgt aufgrund der starken interindividuellen Variation der Absolutwerte des Kreuzkorrelationskoeffizienten die Darstellung der prozentualen Entwicklung des KKK in Prozent vom Ausgangswert des ersten Lebenstages (siehe Abbildungen 32 und 33).

Die Entwicklung des KKK in Prozent des Wertes des ersten Lebenstages verläuft weitgehend identisch mit der Entwicklung der Absolutwerte des KKK (in ms). Bei signifikantem Kurvenverlauf ($p<0,0001$) zeigt sich ein signifikanter Anstieg bis zum 7. Tag ($p=0,003$) auf 136%, ein nachfolgender Abfall bis 21. Tag ($p=0,0003$) auf 82%, sowie anschließend ein Anstieg bis zum 180. Tag ($p=0,0001$) auf 245% des Wertes des ersten Lebenstages.

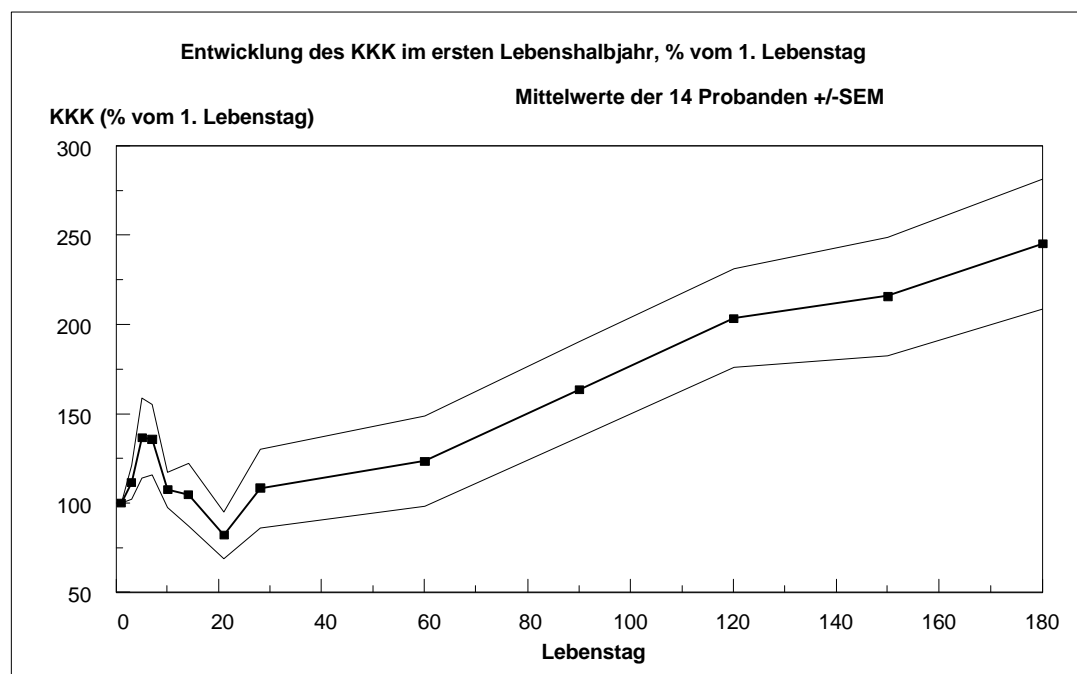


Abb.32: Die Entwicklung des KKK im ersten Lebenshalbjahr in % des Wertes des 1. Lebenstages; Mittelwerte der 14 Probanden +/- der Standardabweichung der Mittelwerte.

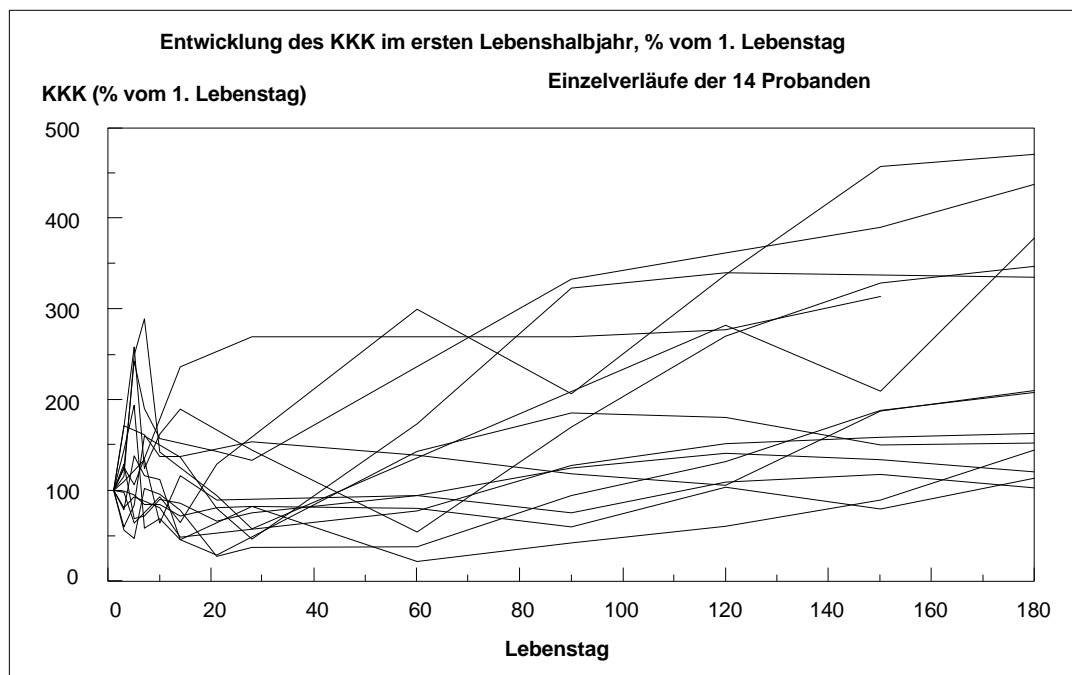


Abb.33: Die Entwicklung des KKK im ersten Lebenshalbjahr in % des Wertes des 1.Lebensstages, individuelle Verläufe der 14 Probanden

4.2.2. Die Untersuchung des Kreuzkorrelationskoeffizienten zwischen Atmung und Herzfrequenz im ruhigen Schlaf auf mögliche Einflußgrößen

Kreuzkorrelationskoeffizient und Atemfrequenz

Zur Untersuchung der Abhängigkeit des KKK von der Atemfrequenz wurden in Abbildung 34 für jeden File aller Probanden der Kreuzkorrelationskoeffizient gegen die Werte der mittleren Herzfrequenz unabhängig vom Lebensalter dargestellt.

Atemfrequenz und Kreuzkorrelationskoeffizient zwischen Atmung und Herzfrequenz stehen in einem engen Zusammenhang (siehe Regressionskurve). Höhere Atemfrequenzen sind bei allen 14 Probanden mit einem niedrigeren KKK verbunden. Es besteht eine signifikante negative Korrelation zwischen Atemfrequenz und KKK ($r = -0,59$; 5% bei $r = -0,068$).

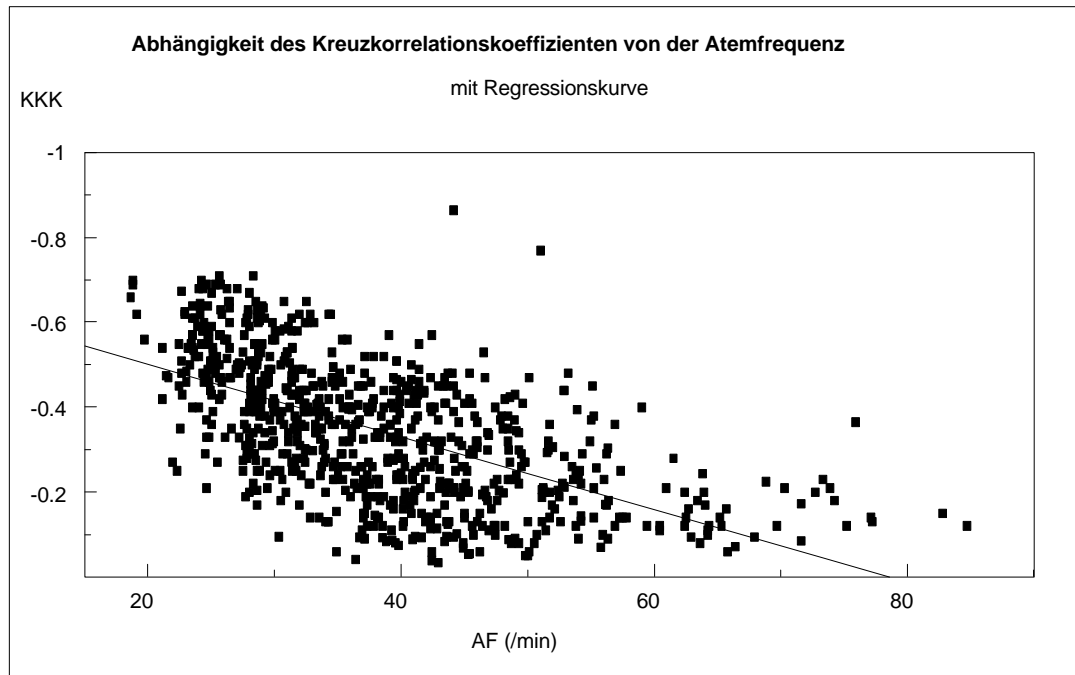


Abb.34: Abhängigkeit des KKK von der Atemfrequenz mit Regressionskurve
($y = -0,0085x - 0,67$; $n = 782$)

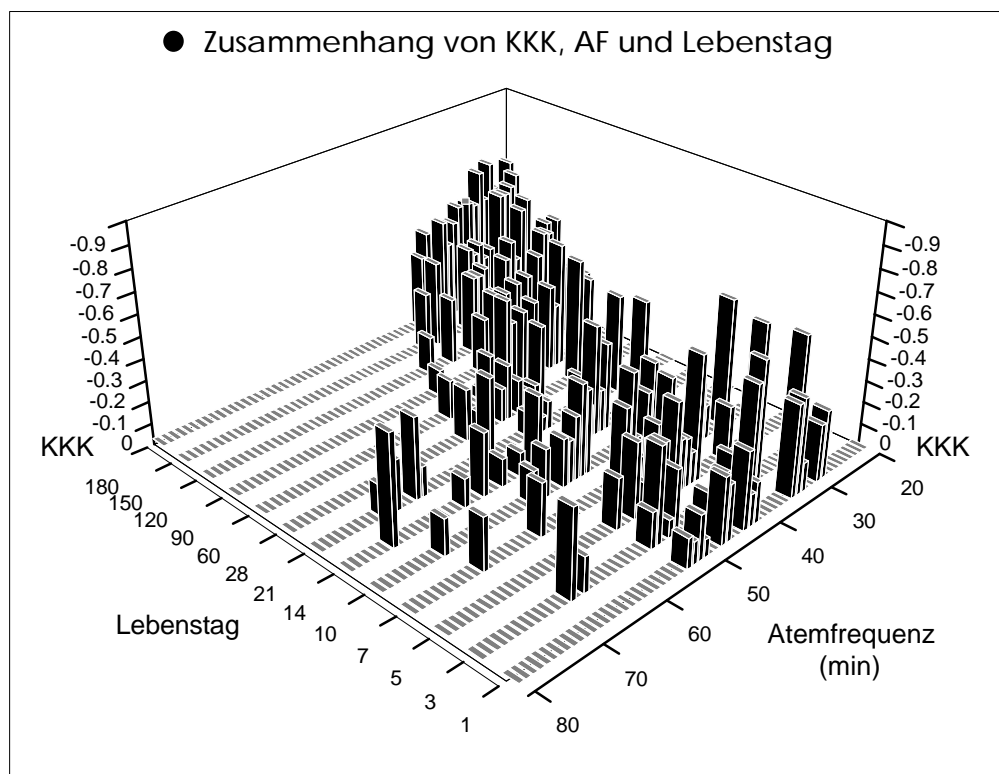


Abb.35: Entwicklung von KKK und AF im ersten Lebenshalbjahr. Je Proband und Meßtag Medianwerte von KKK und Atemfrequenz

Zur Untersuchung der zeitlichen Entwicklung dieses Zusammenhanges wird in Abbildung 35 als dreidimensionale Grafik die Beziehung zwischen Atemfrequenz, KKK und Alter des Probanden dargestellt. Die zeitliche Entwicklung der AF wurde in Abbildung 18 dargestellt.

Außer für den 7. und 10. Lebenstag zeigt sich für jeden einzelnen Meßtag eine signifikante negative Korrelation zwischen Atemfrequenz und Kreuzkorrelationskoeffizient. Am 7. und 10. Lebenstag ist der Zusammenhang von Atemfrequenz und KKK statistisch nicht signifikant.

KKK und Herzfrequenz

Um die Abhängigkeit des KKK von der Herzfrequenz zu zeigen, wurden in Abbildung 36 für jeden File aller Probanden die RSA gegen die gemittelten Werte der Herzfrequenz zunächst unabhängig vom Lebensalter dargestellt.

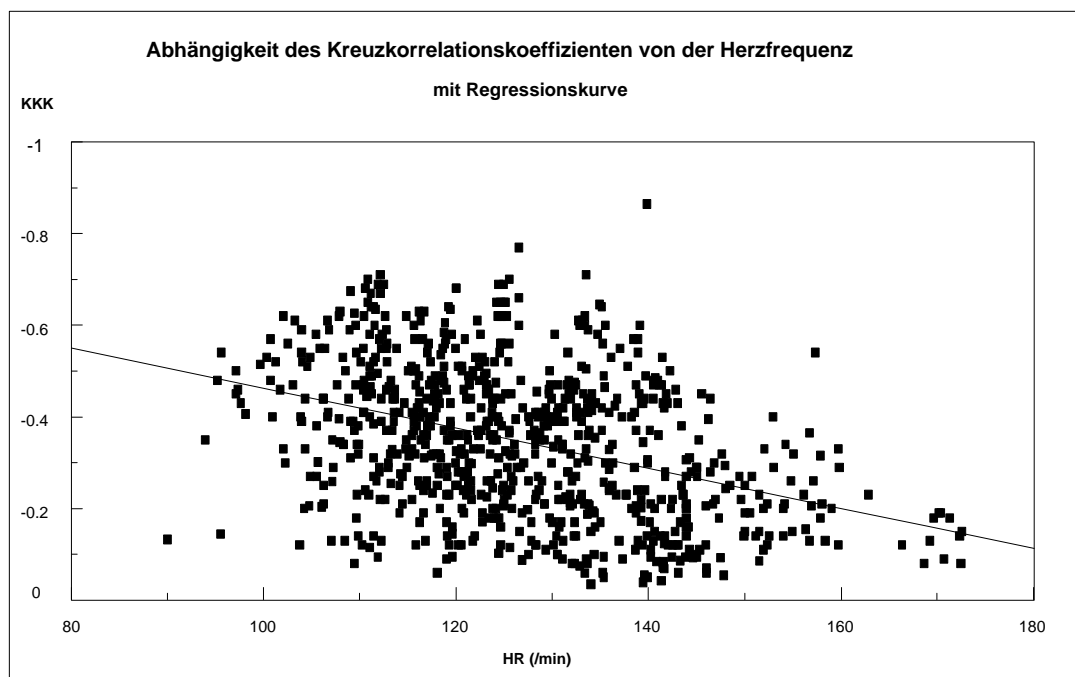


Abb.36: Abhängigkeit des KKK von der Herzfrequenz, mit Regressionskurve ($y=0,0044x - 0,90$; $n=782$)

Herzfrequenz und KKK stehen in keinem so engen Zusammenhang wie Atemfrequenz und KKK. Die gefundene negative Korrelation ist jedoch signifikant ($r=-0,39$; 5% bei $r=0,068$).

Höhere Herzfrequenzen sind bei allen 14 Probanden mit einem niedrigeren KKK verbunden.

Zur Untersuchung der zeitlichen Entwicklung dieses Zusammenhanges wird in Abbildung 37 als dreidimensionale Grafik die Beziehung zwischen Herzfrequenz, KKK und Alter des Probanden dargestellt. Die zeitliche Entwicklung der Herzfrequenz wurde in Abbildung 21 dargestellt.

Der in Abbildung 36 gezeigte Zusammenhang von Herzfrequenz und KKK bestätigt sich in der Betrachtung der einzelnen Meßtage an den Tagen 14, 21, 28, 90, 120 und 180 signifikant als negative Korrelation. Für die anderen Meßtage war kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisbar.

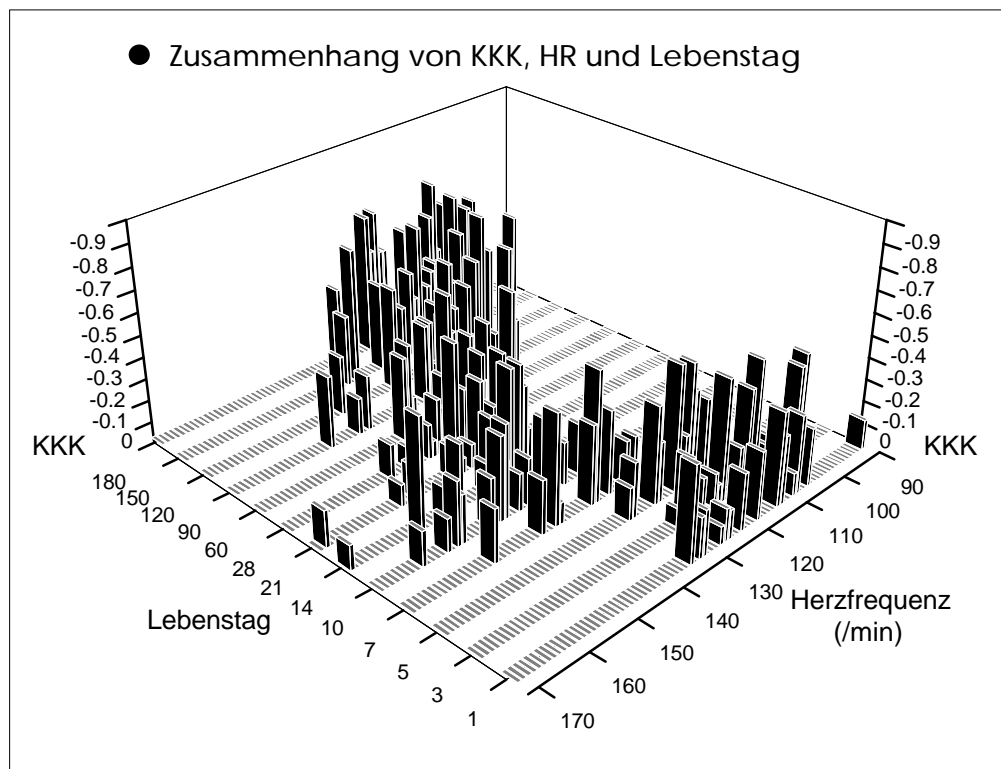


Abb.37: Entwicklung von KKK und HR im ersten Lebenshalbjahr. Je Proband und Meßtag Medianwerte von KKK und Herzfrequenz

KKK und Quotient aus Herzfrequenz und Atemfrequenz

Den Zusammenhang von KKK und Anzahl der Herzschläge pro Atemzug illustriert Abbildung 38. Es wurden für alle Files aller Probanden zunächst unabhängig vom Meßzeitpunkt die gemittelten Werte des KKK und des Quotienten aus Herz- und Atemfrequenz (Q) dargestellt. Höhere Quotienten aus Herz- und Atemfrequenz (Q) sind bei allen 14 Probanden mit einem höheren Kreuzkorrelationskoeffizienten verbunden. Es besteht eine signifikante positive Korrelation zwischen Q und KKK ($r=0,52$; 5% bei $r=0,068$), wobei die Korrelation deutlich größer ist, als zwischen Herzfrequenz und KKK.

Die zeitliche Entwicklung von Q wurde in Abbildung 24 dargestellt. Abbildung 39 zeigt als dreidimensionale Grafik die Beziehung zwischen KKK, Q und Alter des Probanden. In dieser Grafik sind für alle Probanden die Mittelwerte von RSA und Herzfrequenz für jeden Meßtag dargestellt.

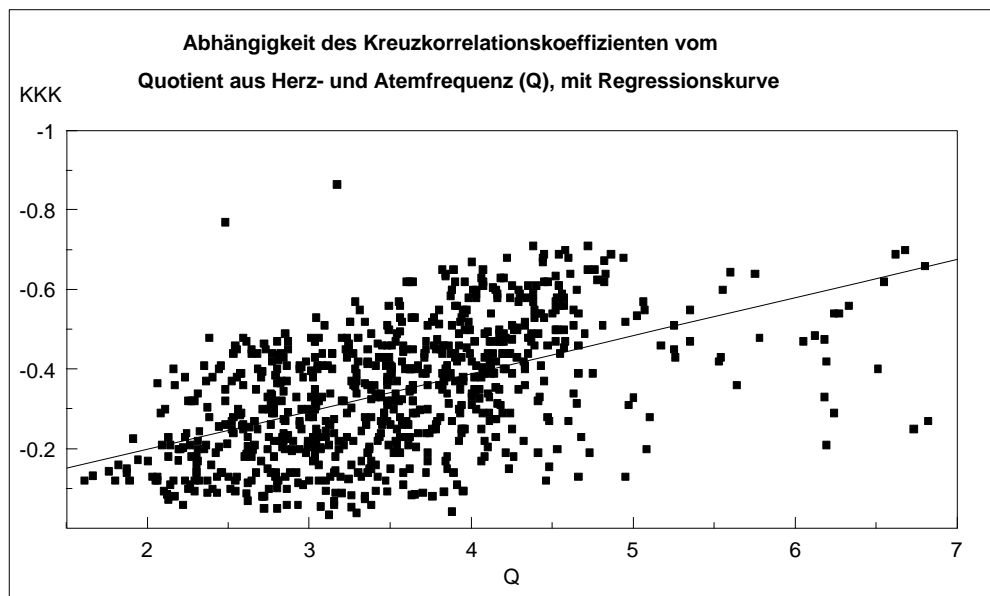


Abb.38: Abhängigkeit des KKK von Q, mit Regressionskurve ($y=-0,095x - 0,0088$; $n=782$)

Hier zeigt sich deutlich, daß der in Abbildung 38 (dort jedoch ohne Rücksicht auf den zeitlichen Verlauf) dargestellte Zusammenhang zwischen Kreuzkorrelationskoeffizient und Q sich mit Ausnahme des 5. und 10. Lebensstages über den gesamten zeitlichen Verlauf erstreckt. Außer für den 5. und 10. Tag ergibt sich für alle gemessenen Lebensstage in der Einzelbetrachtung eine signifikante positive

Korrelation von KKK und Q. Am 5. und 10. Tag war kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisbar.

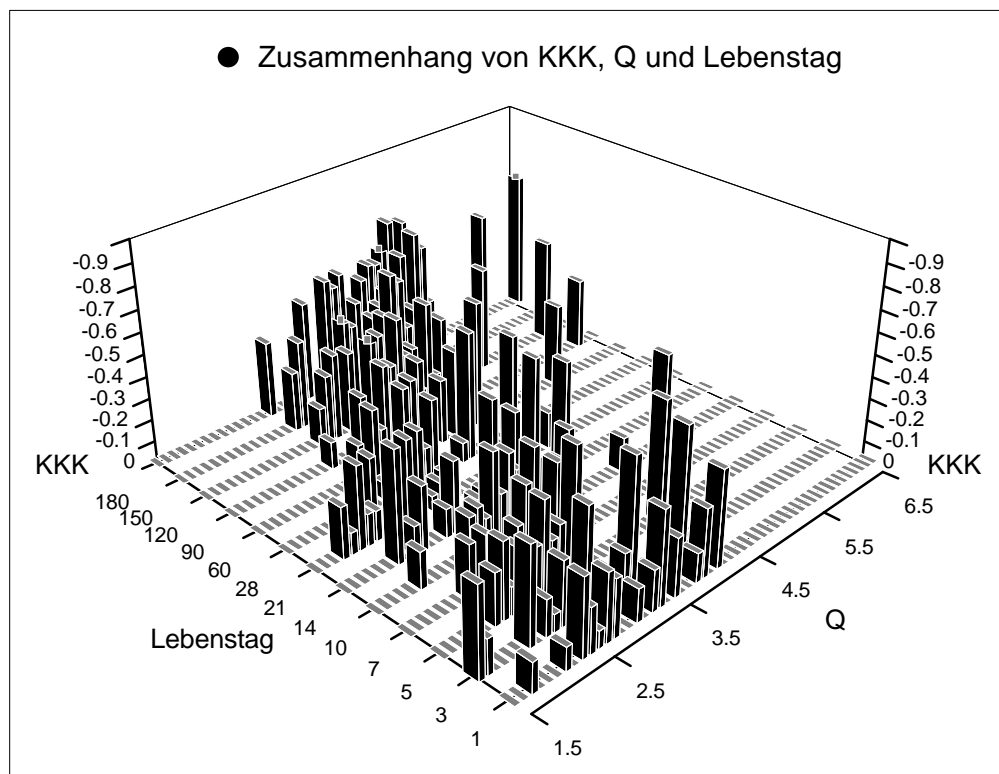


Abb.39: Entwicklung von KKK und Q im ersten Lebenshalbjahr. Je Proband und Meßtag Mittelwerte von KKK und Q

Der Kreuzkorrelationskoeffizient - Untersuchung auf weitere mögliche beeinflussende Faktoren

Zunächst wurde der Einfluß des Zeitpunktes der 1. Messung nach der Geburt untersucht. Es findet sich kein signifikanter Zusammenhang von Meßzeitpunkt postnatal und Kreuzkorrelationskoeffizient (Korrelationskoeffizient $r=-0,12$; $_{5\%}$ bei $r=-0,53$).

Desweiteren konnte kein signifikanter Zusammenhang von Kreuzkorrelationskoeffizient am ersten Tag und Geburtsgewicht gefunden werden ($r=0,24$; $_{5\%}$ bei $r=0,51$).

Auch KKK und Schwangerschaftsdauer am ersten Lebenstag stehen bei den Probanden nicht in signifikantem Zusammenhang ($r=0,24$; 5% bei $r=0,51$).

Der Zusammenhang von Nabelschnur-pH zum Zeitpunkt der Geburt und Kreuzkorrelationskoeffizient zwischen Atmung und Herzaktion am ersten Lebenstag ist statistisch nicht signifikant ($r=0,43$; 5% bei $r=0,51$). Die Korrelation zwischen beiden Parametern ist jedoch deutlich höher als zwischen KKK und Geburtsgewicht, Schwangerschaftsdauer oder Meßzeitpunkt postnatal.

Die weiteren Untersuchungen der Entwicklung des Verhältnisses von Nabelschnur-pH und KKK zeigen, daß die positive Korrelation zwischen Nabelschnur-pH und KKK noch am 3. Lebenstag zu finden ist. Eine signifikante Korrelation wird jedoch ebenso wie am 1. Lebenstag verfehlt ($r_{3,LT}=0,45$; 5% bei $r=0,51$). Für die folgenden Lebenstage läßt sich jedoch keine auch nur annähernd so starke Korrelation beider Parameter finden.

Die getrennte Untersuchung der Entwicklung des Kreuzkorrelationskoeffizienten von weiblichen und männlichen Probanden zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

4.2.3. Die Entwicklung der größten negativen Kreuzkorrelation zwischen Atmung und Herzaktion im ersten Lebenshalbjahr im aktiven Schlaf

Das verwendete Computerprogramm zur Berechnung der Kreuzkorrelation zwischen linear interpolierter Herzperiodendauer-Zeitreihe und Kurve des thorakalen Atemsignales konnte bei keinem Probanden für die Abschnitte des aktiven Schlafes statistisch signifikanten Werte für die Kreuzkorrelation errechnen.

Damit konnte für die gewählten Abschnitte des aktiven Schlafes mit der oben genannten Methode für Phasen des aktiven Schlafes kein signifikanter Zusammenhang zwischen Atmung und Herzaktion gefunden werden. Dies gilt für den gesamten untersuchten Zeitraum vom 1. bis 180. Lebenstag.

4.3. Die Phasenverschiebung zwischen Atmung und Herzaktion

4.3.1. Die Entwicklung der Phasenverschiebung im ersten Lebenshalbjahr im ruhigen Schlaf

Die zeitliche Entwicklung der Phasenverschiebung zeigt einen signifikanten, deutlich nichtlinearen Verlauf ($p=0,0016$). Die mittlere Phasenverschiebung beträgt am ersten Lebenstag $-0,24s$. Bis zum 7. Lebenstag ist ein signifikanter Anstieg der Phasenverschiebung zu verzeichnen ($p=0,012$), gefolgt von einer ebenfalls signifikanten Verringerung bis zum 14. Lebenstag ($p=0,003$). Anschließend erfolgt ein signifikanter Anstieg bis zum 21. Lebenstag ($p=0,0499$) und nachfolgend eine nahezu lineare Verringerung der Phasenverschiebung ($p=0,012$). Am 180. Lebenstag beträgt die mittlere Phasenverschiebung $-0,21s$.

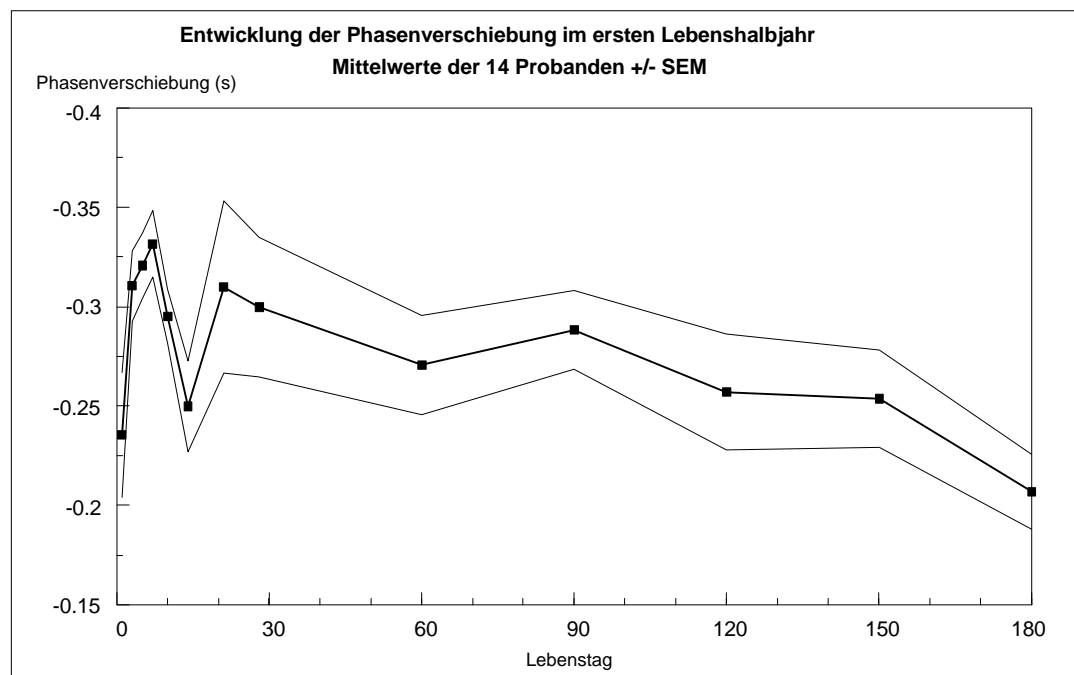


Abb.41: Die Entwicklung der Phasenverschiebung zwischen HPD-Zeitreihe und Atemsignal im ersten Lebenshalbjahr; Mittelwerte der 14 Probanden +/- der Standardabweichung der Mittelwerte (SEM)

Abbildung 41 zeigt die einzelnen zeitlichen Verläufe der Phasenverschiebung für die 14 Probanden.

Die interindividuelle Variabilität ist hier im Vergleich zu den Verläufen von RSA, KKK, AF und HR größer, die individuellen Kurvenverläufe zeigen größere Unterschiede (siehe Abbildung 42).

11 Probanden zeigen einen leicht abfallenden Trend der Phasenverschiebung (davon 5 signifikant), 3 Probanden zeigen einen ansteigenden Trend (keiner signifikant). Der Proband 24 zeigt am ersten Lebenstag im Unterschied zu den anderen Probanden in allen Datenabschnitten im ruhigen Schlaf eine stabile positive Phasenverschiebung von $\sim 0,1s$.

Die streckenweise konstant waagerecht verlaufenden Kurvenabschnitte resultieren aus der 10 Hz-Abtastrate von linear interpolierter HPD-Zeitreihe und Atemsignal bei der Berechnung der Kreuzkorrelationsfunktion, welche die Genauigkeit der Bestimmung der Phasenverschiebung auf 0,1s-Schritte beschränkt.

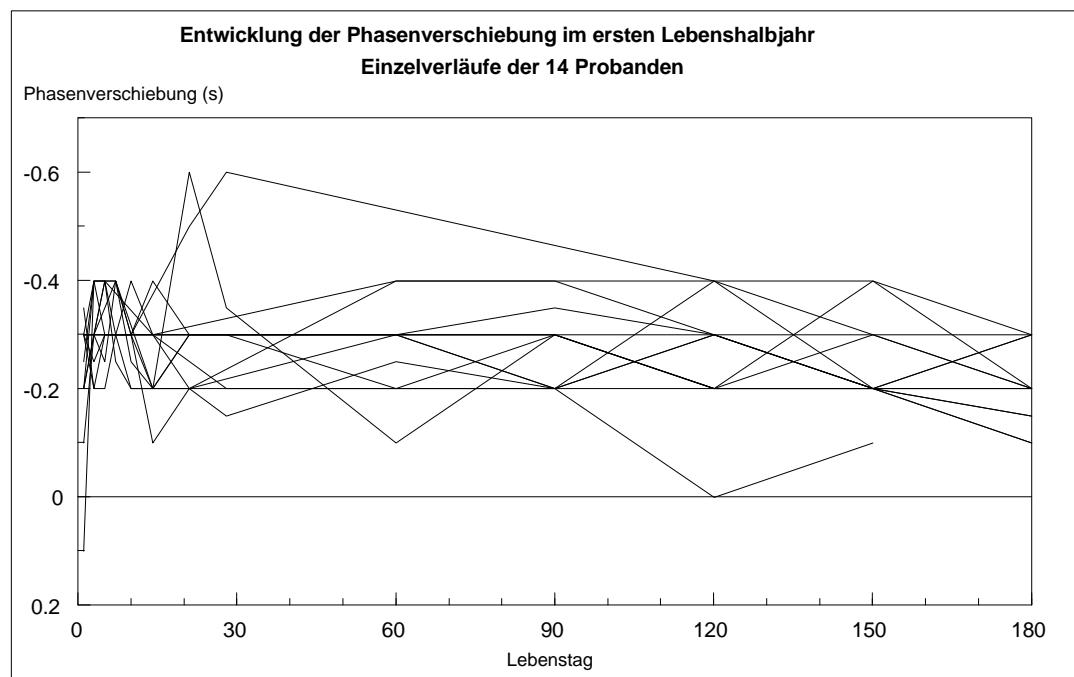


Abb.42: Die Entwicklung der Phasenverschiebung zwischen HPD-Zeitreihe und Atemsignal im ersten Lebenshalbjahr, individuelle Verläufe der 14 Probanden, Medianwerte je Proband und Meßtag (Aufgrund der methodenbedingt auf 0,1s-Schritte beschränkten Genauigkeit der Bestimmung der Phasenverschiebung verlaufen in der grafischen Darstellung zum Teil Kurvenabschnitte mehrerer Probanden übereinander. Deshalb erscheint die Anzahl der Kurven in der Abbildung streckenweise geringer als 14)

Die interindividuelle Streuung der Werte der Phasenverschiebung (untersucht anhand des prozentualen Anteils des SEM an der

Phasenverschiebung, siehe Abbildung 43) zeigt ein Minimum vom dritten bis zehnten Lebenstag und steigt anschließend bis zum 21. Lebenstag an ($p=0,90$; 5% bei $r=0,75$). Der weitere Verlauf bis zum 180. Lebenstag ist nicht signifikant.

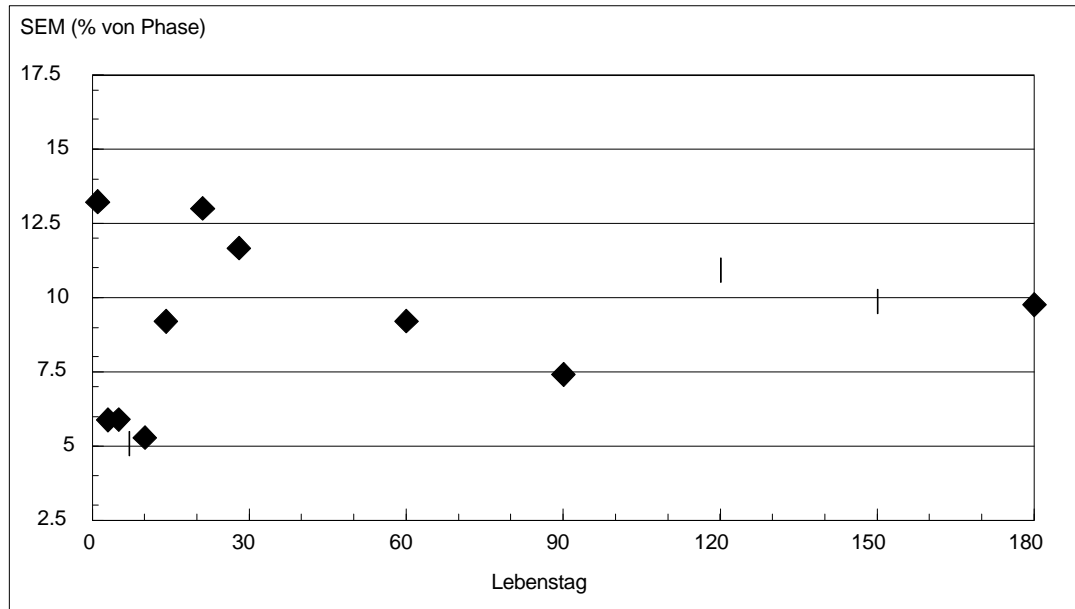


Abb.43: Die Entwicklung des prozentualen Anteils des SEM an der Phasenverschiebung; Mittelwerte aller 14 Probanden

4.3.2. Die Untersuchung der Phasenverschiebung im ruhigen Schlaf auf mögliche Einflußgrößen

Phasenverschiebung und Atemfrequenz

Zur Untersuchung der Abhängigkeit der Phasenverschiebung von der Atemfrequenz wurden in Abbildung 44 die Medianwerte für jeden Proband und Meßtag verwendet, diese nach der Atemfrequenz sortiert (ohne Berücksichtigung des Alters der Probanden) und jeweils in 11 Gruppen zu je 15 Werten zusammengefaßt. Die Mittelwerte der Atemfrequenz und der Phasenverschiebung \pm SEM der Phasenverschiebung wurden für jede Gruppe in der vorliegenden Grafik dargestellt. Der SEM der Atemfrequenz der jeweiligen Gruppen ist so

gering, daß eine Darstellung nicht als vom Mittelwert der Gruppe differierend erkennbar ist.

Es zeigt sich eine signifikante negative Korrelation zwischen AF und Phasenverschiebung ($r=-0,71$; $_{5\%}$ bei $r=-0,58$).

Eine Zunahme der Atemfrequenz ist somit mit einer Abnahme des Wertes der Phasenverschiebung (in Richtung des negativen Bereiches) verbunden. Das heißt anders formuliert, daß eine zunehmende Atemfrequenz mit einer zunehmenden Verschiebung der Phasenlage der Atmung gegenüber der Herzaktion im Sinne eines zunehmenden Vorauslaufen des Inspirationsbeginnes gegenüber dem Herzfrequenzanstieg einhergeht.

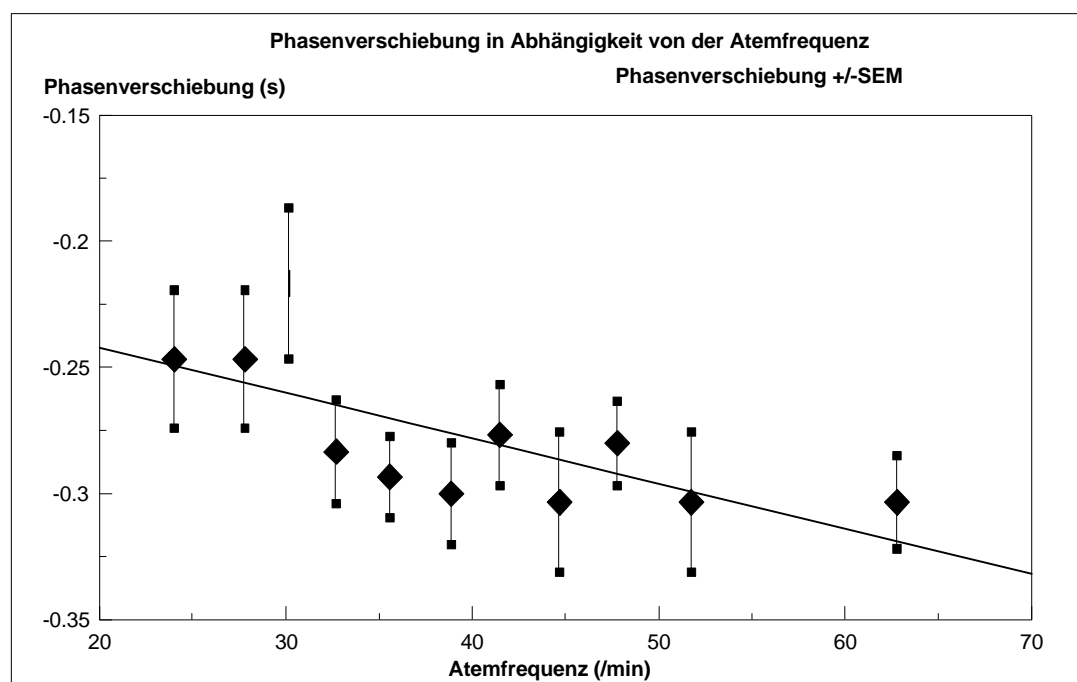


Abb.44: Zusammenhang von AF und Phasenverschiebung (Beschreibung siehe Text) mit Regressionskurve ($y=-0,0018x-0,21$; $n=11$)

Phasenverschiebung und Herzfrequenz

Zwischen Phasenverschiebung und Herzfrequenz konnte keine signifikante Korrelation gefunden werden ($r=-0,52$; $_{5\%}$ bei $r=-0,58$).

Untersuchung auf weitere mögliche die Phasenverschiebung beeinflussende Faktoren

Zwischen der Phasenverschiebung und dem Quotient aus Herz- und Atemfrequenz konnte keine signifikante Korrelation gefunden werden ($r=0,13$; 5% bei $r=0,155$).

Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Probanden konnten bei der Entwicklung der Phasenverschiebung nicht gefunden werden ($p \geq 0,05$).

Die Korrelationen von Phasenverschiebung am ersten Lebenstag und Geburtsgewicht ($r=0,25$), Nabelschnur-pH ($r=0,18$), 5-min-APGAR ($r=0,39$) oder Schwangerschaftsdauer ($r=0,14$) lagen jeweils nicht im statistisch signifikanten Bereich (5% bei $r=0,51$).

4.3.2. Die Entwicklung der Phasenverschiebung im ersten Lebenshalbjahr im aktiven Schlaf

Da die Berechnung der Kreuzkorrelationsfunktion für Files des aktiven Schlafes keine signifikanten Werte für die Kreuzkorrelation erbrachte, kann auch zur Phasenverschiebung zwischen Atmung und Herzaktion mit dieser Methode keine Aussage getroffen werden.

4.4. Die Entwicklung der Kohärenzspektren von Atmung und mittels Splinefunktion interpolierter HPD-Zeitreihe

4.4.1. Die Entwicklung der Kohärenz des HF-Maximums im ersten Lebenshalbjahr im ruhigen und aktiven Schlaf

Ruhiger Schlaf

Die in Abbildung 45 dargestellte zeitliche Entwicklung der Kohärenz des HF-Maximums im ruhigen Schlaf (vgl. Abbildung 9) zeigt einen signifikanten nichtlinearen Verlauf ($p < 0,0001$). Am ersten Lebenstag beträgt die mittlere Kohärenz des HF-Maximums 0,75. Vom 3. zum 5. Lebenstag ist ein Anstieg der Kohärenz zu verzeichnen ($p = 0,048$), nachfolgend Abfall bis zum 14. Lebenstag ($p = 0,11$; nicht signifikant) und anschließender Anstieg bis zum 180. Lebenstag ($p = 0,008$). Die Kohärenz erreicht am 180. Lebenstag einen Wert von 0,87. Werte der Kohärenz der im Rahmen der vorliegenden Studie berechneten Kohärenzspektren $\square 0,53$ sind statistisch signifikant (siehe Methodik, Pkt. 3.3.6.).

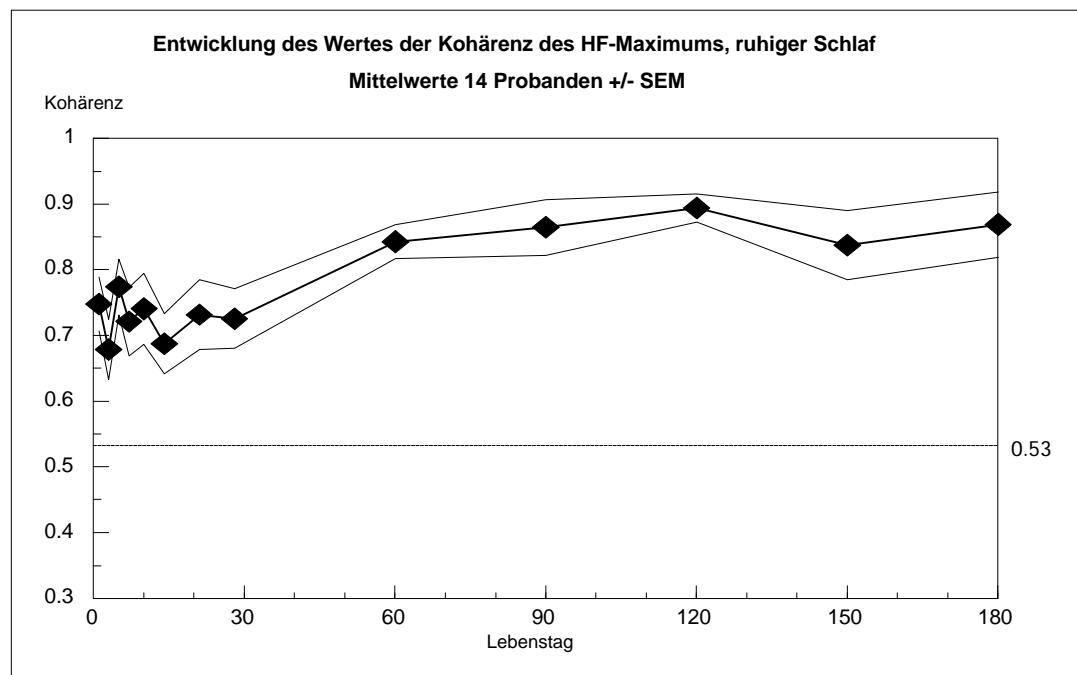


Abb.45: Die Entwicklung der Kohärenz des HF-Maximums im ersten Lebenshalbjahr; Mittelwerte der 14 Probanden +/- der Standardabweichung der Mittelwerte (SEM); ruhiger Schlaf. Die Grenze der Signifikanz der Kohärenz (0,53) ist durch eine gestrichelte Linie markiert

Daß auch bei den individuellen Verläufen diese Entwicklung sichtbar ist, zeigt Abbildung 46. 86,1 % der Werte der Kohärenz des HF-Maximums lagen im statistisch signifikanten Bereich.

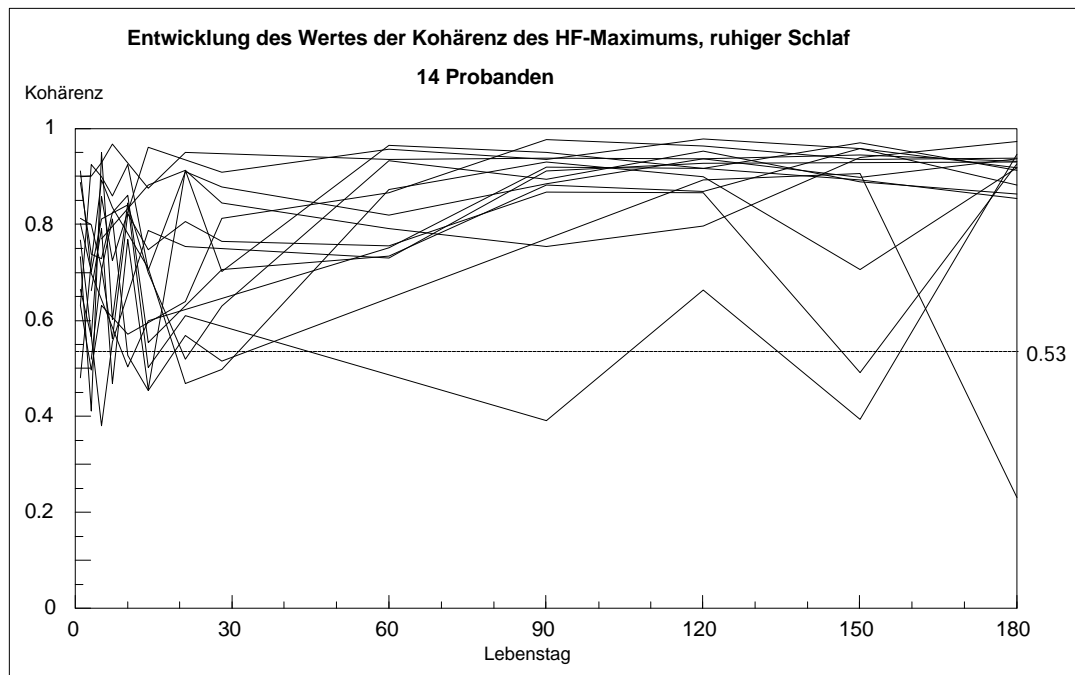


Abb.46: Die Entwicklung der Kohärenz des HF-Maximums im 1. Lebenshalbjahr, Verläufe der 14 Probanden, ruhiger Schlaf

Aktiver Schlaf

Die entsprechenden grafischen Darstellungen für den aktiven Schlaf sind die Abbildungen 47 und 48.

Die zeitliche Entwicklung der Kohärenz des HF-Maximums im aktiven Schlaf (siehe Abbildung 47) zeigt einen signifikanten Verlauf ($p=0,0002$). Von einem Wert von 0,42 am ersten Lebenstag ausgehend, steigt die Kohärenz vom 1. bis 180. Lebenstag ($p=0,01$) bis auf 0,63. Der Anstieg vom 7. bis 10. Tag und der nachfolgende Abfall bis 28. Tag sind nicht signifikant ($p=0,064$ und $p=0,25$).

Die Kohärenz-Werte des HF-Maximums für den aktiven Schlaf liegen signifikant unter denen des ruhigen Schlafes. Im Unterschied zum ruhigen Schlaf erreichen beim aktiven Schlaf die Mittelwerte der 14 Probanden nur am 150. und 180. Lebenstag die statistische Signifikanz.

Ähnlich dem ruhigen Schlaf zeigt sich auch beim aktiven Schlaf eine gute Übereinstimmung der Kurve der Mittelwerte mit den individuellen Verläufen (siehe Abbildung 48).

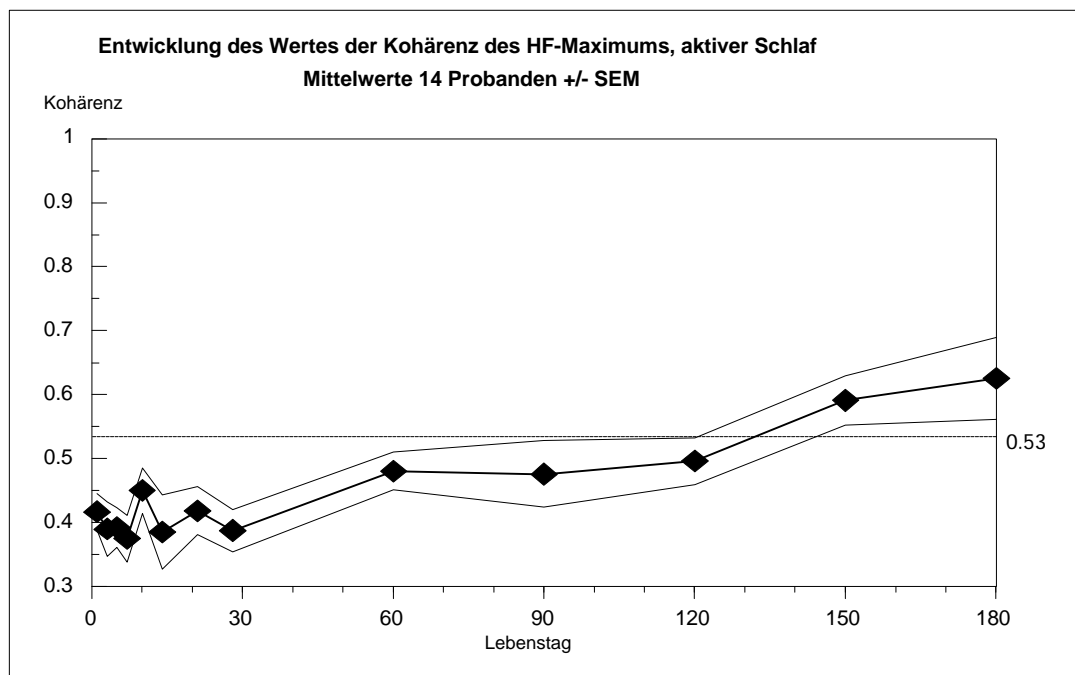


Abb.47: Die Entwicklung der Kohärenz des HF-Maximums im ersten Lebenshalbjahr; Mittelwerte der 14 Probanden +/- der Standardabweichung der Mittelwerte (SEM); aktiver Schlaf

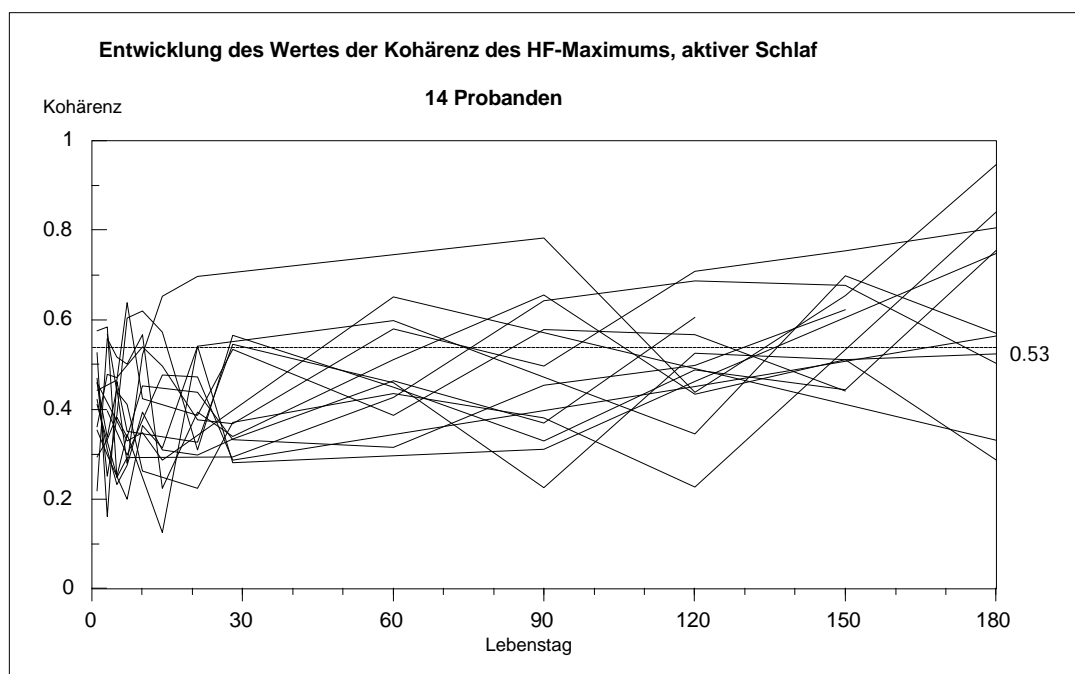


Abb.48: Die Entwicklung der Kohärenz des HF-Maximums im ersten Lebenshalbjahr; Verläufe der 14 Probanden; aktiver Schlaf

24,5 % der Werte der Kohärenz des HF-Maximums des aktiven Schlafes lagen im statistisch signifikanten Bereich, wobei die Anzahl der signifikanten Werte der einzelnen Probanden mit zunehmendem Alter nahezu linear von einem signifikantem HF-Maximum bei 8,3% der Datenabschnitte am ersten Tag bis zu einem signifikantem HF-Maximum bei 70% der Datenabschnitte am 180. Lebenstag stieg ($p < 0,05$). Die Kurvenverläufe der Entwicklung der Kohärenz von HF-Maximum im ruhigen und im aktiven Schlaf stimmen in ihrer Tendenz weitgehend überein.

4.4.2. Die Entwicklung der Frequenz des HF-Maximums im ersten Lebenshalbjahr im ruhigen und aktiven Schlaf

Ruhiger Schlaf

Die Entwicklung der Frequenz des HF-Maximums (vgl. Abbildung 9) im ruhigen Schlaf im ersten Lebenshalbjahr, in Abbildung 49 dargestellt, zeigt einen signifikanten nichtlinearen Verlauf ($p < 0,0001$).

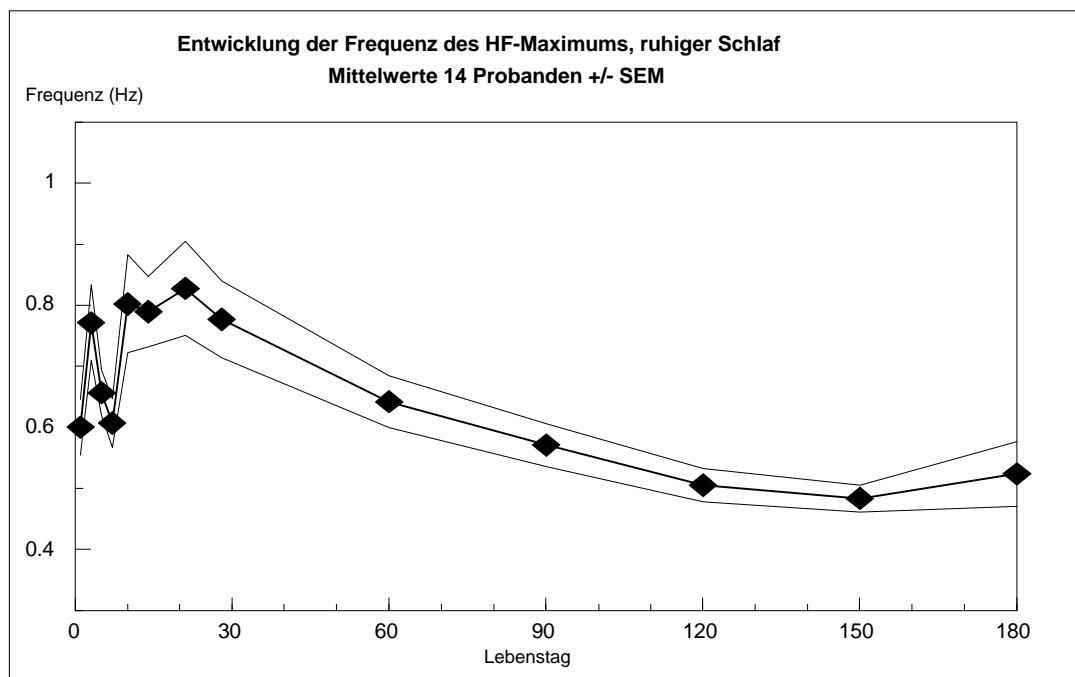


Abb.49: Die Entwicklung der Frequenz des HF-Maximum im ersten Lebenshalbjahr; Mittelwerte der 14 Probanden (+/-SEM); ruhiger Schlaf

Die mittlere Frequenz des HF-Maximums beträgt am ersten Lebenstag 0,6 Hz. Vom 3. zum 7. Lebenstag ist ein signifikanter Abfall der Frequenz zu verzeichnen ($p=0,0019$), gefolgt von einem signifikanten Anstieg bis zum 28. Lebenstag ($p=0,016$). Anschließend fällt die Frequenz wieder bis zum 180. Lebenstag signifikant ($p=0,001$) auf einen Wert von 0,52 Hz.

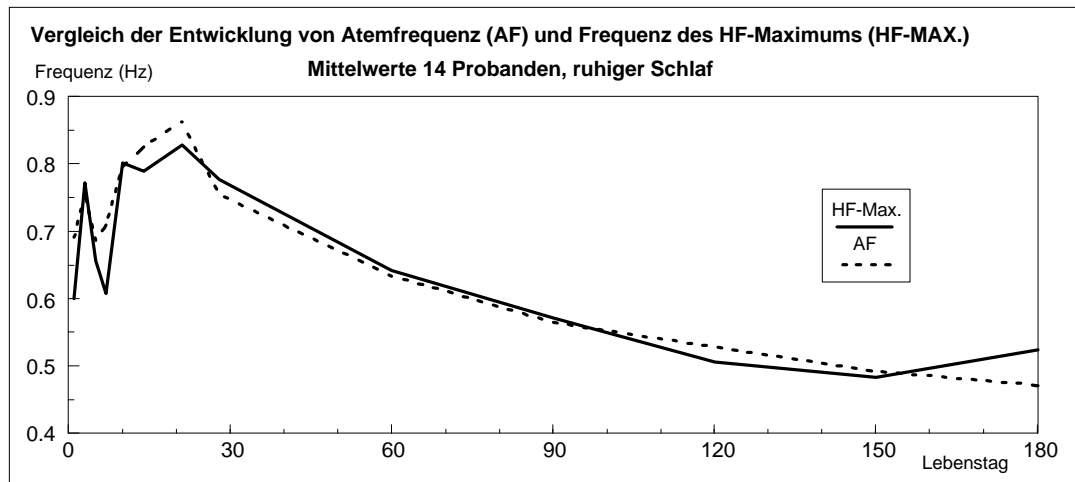


Abb.50: Vergleich der Entwicklung von Frequenz des HF-Maximums und Atemfrequenz; Mittelwerte der 14 Probanden; ruhiger Schlaf

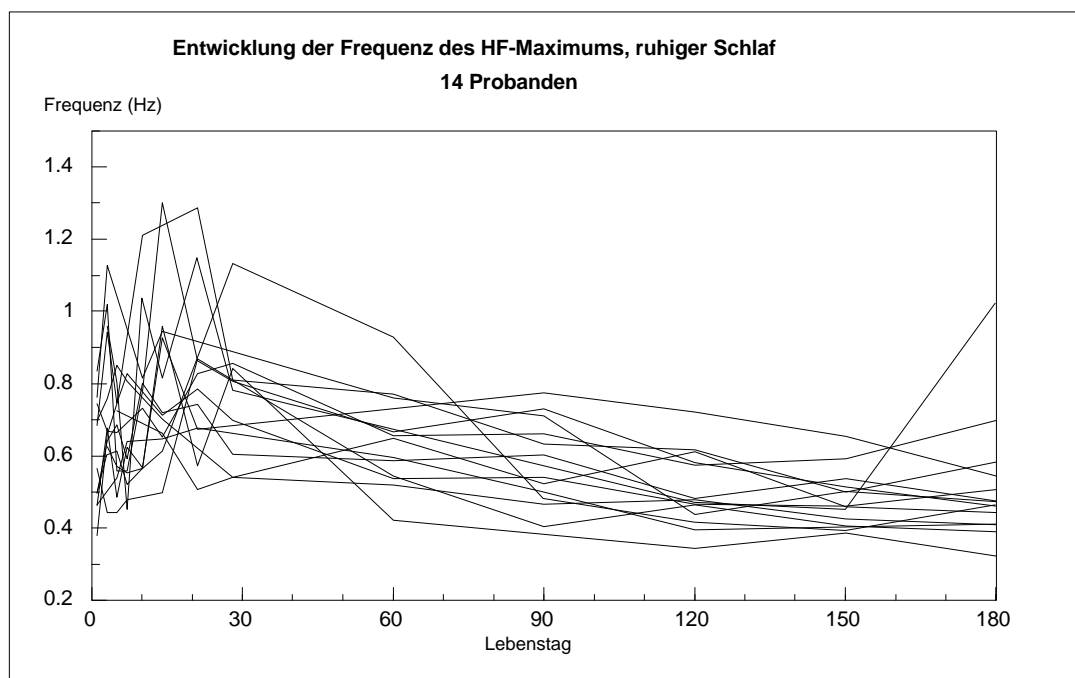


Abb.51: Die Entwicklung der Frequenz des HF-Maximums im ersten Lebenshalbjahr; Verläufe der 14 Probanden; ruhiger Schlaf

Zusätzlich zur Verlaufskurve der Mittelwerte der Frequenz des HF-Maximums ist in Abbildung 50 die Entwicklung der Mittelwerte der Atemfrequenz im ruhigen Schlaf dargestellt. Diese verläuft nahezu identisch der Entwicklung der Frequenz des HF-Maximums.

In der Entwicklung der Frequenz des HF-Maximums zeigen sich keine starken interindividuellen Differenzen (siehe Abbildung 51).

Aktiver Schlaf

Die zeitliche Entwicklung der Frequenz des HF-Maximums im aktiven Schlaf, dargestellt in Abbildung 52, zeigt einen signifikanten nichtlinearen Verlauf ($p=0,0004$). Am ersten Lebenstag beträgt die Frequenz des HF-Maximums im Aktiven Schlaf 0,88 Hz. Vom 10. bis zum 14. Lebenstag erfolgt ein Frequenzanstieg ($p=0,022$), anschließend Abfall bis zum 180. Lebenstag ($p=0,001$). Am 180. Lebenstag ist eine Frequenz des HF-Maximums von 0,45 Hz erreicht. Der Frequenzabfall vom 5. zum 10. Lebenstag und der schwache Anstieg vom 60. zum 120. Lebenstag sind nicht signifikant ($p \geq 0,05$).

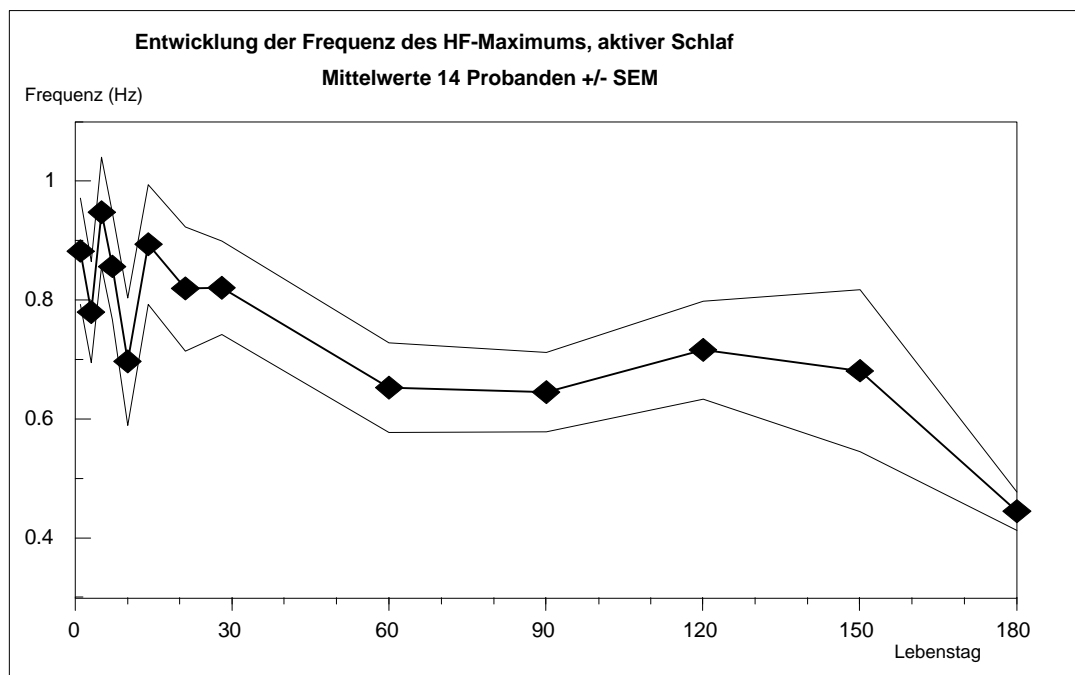


Abb.52: Die Entwicklung der Frequenz von HF-Maximum im ersten Lebenshalbjahr; Mittelwerte der 14 Probanden (+/-SEM); aktiver Schlaf

Zusätzlich ist in Abbildung 53 die Entwicklung der Atemfrequenz im aktiven Schlaf dargestellt. Diese verläuft ähnlich der Entwicklung der Frequenz des HF-Maximums, zeigt jedoch keine so weitgehende Übereinstimmung wie bei ruhigem Schlaf.

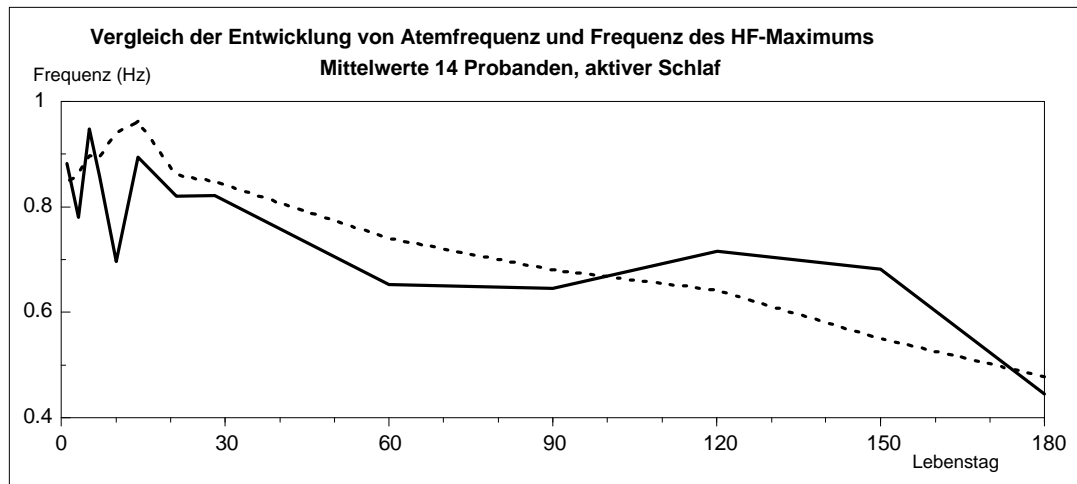


Abb.53: Vergleich der Entwicklung von Frequenz des HF-Maximums und Atemfrequenz; Mittelwerte der 14 Probanden; aktiver Schlaf

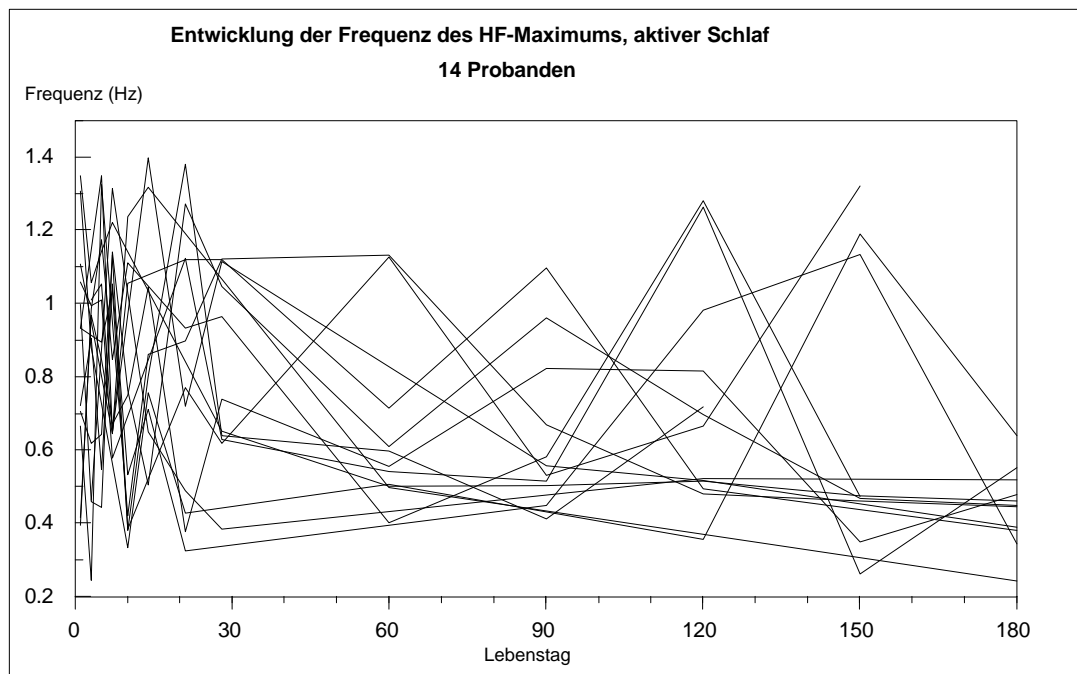


Abb.54: Die Entwicklung der Frequenz des HF-Maximums im 1. Lebenshalbjahr; Verläufe der 14 Probanden; aktiver Schlaf

Abbildung 54 zeigt die vierzehn Einzelverläufe der Entwicklung der Frequenz des HF-Maximums im aktiven Schlaf. Die interindividuellen Differenzen in der Entwicklung der Frequenz des HF-Maximums sind im aktiven wesentlich deutlicher ausgeprägt als im ruhigen Schlaf (vergleiche auch den Verlauf des SEM in Abbildung 49 und 52).

4.4.3. Die Entwicklung der Kohärenz und der Frequenz des LF-Maximums im ersten Lebenshalbjahr im ruhigen und aktiven Schlaf

Die Berechnung der Kohärenzspektren erbrachte im LF-Bereich nicht bei allen Datenabschnitten ein Maximum der Kohärenz im LF-Bereich.

Ruhiger Schlaf

Im ruhigen Schlaf fanden sich im LF-Bereich nur bei 5,1 % aller Datenabschnitte signifikante Maxima. Dieses Verhalten fand sich bei allen Probanden und zu jedem Meßzeitpunkt; einzelne Probanden mit konstant nachweisbaren Maxima oder Untersuchungstage, wo gehäuft Maxima auftraten, konnten nicht gefunden werden.

Aktiver Schlaf

Im aktiven Schlaf fanden sich im LF-Bereich nur bei 3,1 % aller Datenabschnitte signifikante Maxima. Dieses Verhalten fand sich ebenfalls bei allen Probanden und zu jedem Meßzeitpunkt; gleichfalls konnten keine einzelnen Probanden mit konstant nachweisbaren Maxima oder Untersuchungstage, wo gehäuft Maxima auftraten, gefunden werden.

5. Diskussion

Die im Rahmen der vorliegenden Studie bestimmten Parameter wurden zur Minimierung meßbedingter Veränderungen des kindlichen Befindens mittels nicht invasiver Meßmethoden aufgezeichnet. Auf eine Messung der Atmung mit Methoden, die eine Gesichtsmaske oder Sensoren im Gesichtsbereich erfordern, wurde aufgrund der damit verbundenen Veränderungen des Atemmusters wie Abfall der Atemfrequenz und Zunahme des Atemzugvolumens (24, 33) zugunsten der Registrierung mittels RespiTrace®-System verzichtet. Damit war jedoch bei fehlender Kalibriermöglichkeit des RespiTrace eine Quantifizierung der Atemvolumina nicht möglich. Die Beeinträchtigung durch die angelegten, leicht dehnbaren Gürtel erscheint den "normalen" Beeinträchtigungen der kindlichen Atmung (etwa durch enganliegende Kleidung) jedoch näherliegend als taktile Reize im Gesichtsbereich oder die Beeinträchtigung durch eine Gesichtsmaske. Auf schlafinduzierende Medikamente wurde verzichtet.

5.1. Die Entwicklung der Stärke der Interaktion von Atmung und Herzfrequenz im hochfrequenten Bereich

(respiratorische Sinusarrhythmie, größter negativer Kreuzkorrelationskoeffizient, HF-Maximum des Kohärenzspektrums)

Die respiratorische Sinusarrhythmie ist das am deutlichsten zu erkennende Phänomen kardiorespiratorischer Interaktion. Schon 1860 wurde durch Einbrodt (28) der Zusammenhang von Atembewegung und Herzfrequenz untersucht.

Die Ausprägung der RSA gibt Hinweise auf die Stärke der Kopplung von Atmung und Herzaktion. In der vorliegenden Studie wurde sie als atmungskorrelierte Herzfrequenzschwankung im Zeitbereich bestimmt.

Einen weiteren Zugang zu Quantifizierung der Kopplung von respiratorischer und kardialer Rhythmik stellt die Berechnung der Kreuzkorrelationsfunktion zwischen Atmung und Herzperiodendauer-Zeitreihe mit der Bestimmung der größten negativen Kreuzkorrelation ebenfalls im Zeitbereich dar (die größte *negative* Kreuzkorrelation wird aufgrund der Erkenntnis gewählt, daß die Herzperiodendauer bei

Inspiration abnimmt). Dieser Parameter erfaßt ebenfalls die hochfrequenten Anteile der rhythmischen Interaktion. Einflüsse durch Trends oder starke niederfrequente Schwingungen sind im ruhigen Schlaf gering bzw. wurden wenn nötig korrigiert. Im Vergleich zur RSA wird die Kreuzkorrelation durch Instationaritäten, d.h. Änderungen der periodischen Anteile in den Signalen auch methodisch beeinflusst. Die hier praktizierte Bestimmung der RSA als mittlere Amplitude atmungskorrelierter Herzfrequenzschwankungen ist demgegenüber robuster.

RSA und KKK zeigen in der vorliegenden Studie im ruhigen Schlaf einen Anstieg in den ersten Lebenstagen (RSA bis 5.LT, KKK bis 7.LT), gefolgt von einem Abfall bis 21. Lebenstag und anschließendem Anstieg bis zum 180. Lebenstag. Der prozentuale Anteil der RSA-Amplitude an der HPD entwickelt sich den Absolutwerten der RSA (in ms) annähernd parallel, womit die zeitliche Entwicklung der RSA nicht nur eine Folge der Entwicklung der Herzperiodendauer (HPD) ist. Würde die RSA lediglich proportional der HPD folgen, wäre der RSA-bedingte Anteil der HPD-Schwankung an der Gesamt-HPD konstant.

Mit der durch uns verwendeten Methode konnte im aktiven Schlaf keine deutliche RSA im Sinne atmungskorrelierter Fluktuationen der Herzperiodendauern gefunden werden, auch die Werte der größten negativen Kreuzkorrelation waren nicht signifikant.

Harper et al. (44) beobachteten im Rahmen ihrer Longitudinalstudie an 16 Säuglingen mit der ersten Messung in der 1. Lebenswoche und nachfolgend monatlichen Messungen von der ersten Woche zum ersten Monat im ruhigen Schlaf eine Verringerung der RSA mit nachfolgendem Anstieg bis zum 6. Monat. Weiterhin wurde eine im aktiven Schlaf geringere RSA und wiederum geringere RSA im Wachzustand gefunden. Die RSA im aktiven Schlaf und im Wachzustand stiegen von der ersten Woche bis zum sechsten Monat an. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit wurde die RSA als Summe der Spektralanteile des Leistungsspektrums der Herzfrequenzzeitreihe im Bereich der Atemfrequenz definiert, so daß Vergleiche der Absolutwerte nicht sinnvoll sind. Für den ruhigen Schlaf stimmen die Entwicklungsverläufe der vorliegenden Studie mit den Ergebnissen von Harper et al. (44) bei angenommenen gleichen Meßintervallen gut überein. Zusätzlich ist jedoch in der vorliegenden Studie der signifikante Anstieg von RSA und KKK in den ersten Lebenstagen gefunden worden und eine Präzisierung des Minimums von RSA und KKK für den 21. Lebenstag möglich.

Schechtman et al. (102) kamen im Rahmen einer Longitudinalstudie mit 25 Probanden und gleichem Meßintervall wie in der oben beschriebenen Studie von Harper et al. (44) zu fast identischen Ergebnissen für den Verlauf der Entwicklung der RSA im ruhigen Schlaf wie diese Autoren. Jedoch wurde im Vergleich mit Harper et al. (44) auch im aktiven Schlaf und im Wachzustand eine Abnahme der RSA von der ersten Woche zum vollendeten ersten Monat beobachtet. Außerdem zeigten sich nach dem ersten und dem zweiten Monat keine vigilanzabhängigen Unterschiede in der Amplitude der RSA.

In Übereinstimmung mit Harper et al. (44) stehen die Ergebnisse von Hathorn (46), der bei Messungen an 12 Säuglingen in der ersten Lebenswoche durch Berechnung der Kreuzkorrelation zwischen Atmung und Herzfrequenz eine "Kopplung" im ruhigen und deutlich geringer auch im aktiven Schlaf beobachtete. Es ist der Studie nicht zu entnehmen, ob die Werte für die Kreuzkorrelation im aktiven Schlaf signifikant waren. Unterschiede zur vorliegenden Studie, in der überwiegend keine signifikanten Werte für die Korrelation im aktiven Schlaf bestanden, können aus der verschiedenen Länge der verwendeten Untersuchungsabschnitte resultieren (zur Untersuchung des aktiven Schlafes wurden in der vorliegenden Studie 130s-Intervalle und bei Hathorn 100s-Intervalle verwendet). Die Wahl längerer Abschnitte führt zu niedrigeren Korrelationswerten und auch entsprechend niedrigeren Signifikanzschwellen.

Wie kann der Entwicklungsverlauf von RSA und KKK erklärt werden?

Als erstes sei nochmals auf die Einflüsse der in der Einleitung skizzierten Adaptationsvorgänge von Respiration und Kreislauf, der hämatologischen Veränderungen und der Ernährung auf die Homöostase des Neugeborenen und Säuglings erwähnt. Unumstritten ist, daß alle diese Faktoren das kardiorespiratorische System beeinflussen. In welchem Maße die einzelnen Faktoren jedoch bei dem einzelnen Individuum zu einer Veränderung von z.B. Herzfrequenz oder Atemfrequenz führen, läßt sich am Neugeborenen kaum quantifizieren, da viele beeinflussende Faktoren gleichzeitig ihren Einfluß auf den Organismus ausüben. Eine quantitative Betrachtung des Einflusses einzelner Faktoren (wie z.B. des pulmonalen Gefäßwiderstandes) unter weitgehender Ausschaltung weiterer möglicher beeinflussender Faktoren sind an gesunden menschlichen Neugeborenen praktisch ob ihrer Invasivität nicht durchführbar.

Es konnte jedoch in der vorliegenden Studie gezeigt werden, daß im Untersuchungszeitraum charakteristische Veränderungen von Herz- und Atemfrequenz bestehen.

Als erstes soll auf die Veränderungen der Herzfrequenz eingegangen werden. Die Herzfrequenz im ruhigen Schlaf steigt vom 3. bis zum 10. Lebenstag auf 128% (im Mittel), um anschließend bis zum vollendeten 6. Monat bis auf Werte vergleichbar mit denen der ersten drei Lebenstage abzufallen (vgl. auch 72 und 81). Diese Veränderungen stehen im Einklang mit älteren Studien. Harper et al. (43) fanden bei einer Studie an 22 Säuglingen bei Messungen in der ersten Woche und nach dem 1., 2., 3., 4. und 6. Lebensmonat vergleichbare Ergebnisse. Litscher et al. (74) beschrieben bei Untersuchungen an 19 Probanden mit Messungen nach der 6. Woche, dem 6. Monat und nach einem Jahr einen deutlichen Abfall der Herzfrequenz, wobei die Herzfrequenz nach vollendetem 6. Monat dem Wert in der vorliegenden Studie entsprach. Richards et al. (91) führten eine Studie (teilweise Longitudinal-, teilweise als Querschnittsstudie) an 110 Probanden mit Messungen in den ersten zwei und nach der vierten Woche, weiterhin nach 3 und 6 Monaten durch. Es zeigte sich ein Anstieg der Herzfrequenz von den ersten zwei Lebenswochen bis zur 4.-6. Woche mit nachfolgendem Abfall (Longitudinalstudie), ebenso wie ein deutlicher Anstieg der Herzfrequenz innerhalb der ersten zwei Wochen (Querschnittsstudie). Die Herzfrequenzwerte sind mit denen der vorliegenden Studie ebenfalls vergleichbar.

Die Atemfrequenz ändert sich im Untersuchungszeitraum ebenso charakteristisch, jedoch nicht mit gleichem zeitlichem Verlauf. Sie zeigt zwischen 5. und 21. Lebenstag einen Anstieg auf 127% mit nachfolgendem Abfall bis zum vollendeten 6. Lebensmonat auf ca. 65%, deutlich unter das Niveau der ersten Lebenstage. Der stärkste Abfall zeigt sich zwischen 21. und 28. Lebenstag wo die Werte denen der ersten 5 Lebenstagen entsprechen. Der weitere Abfall bis zum vollendeten 6. Lebensmonat verläuft nahezu linear und deutlich langsamer. Hoppenbrouwers et al. (55) fanden in ihrer Studie an 19 Probanden mit Messungen in der 1. Woche, und nach 1, 2, 3, 4 und 6 Monaten eine Verringerung der Atemfrequenz über den gesamten Zeitraum. Im Intervall zwischen erster Woche und vollendetem erstem Monat wurden keine Messungen durchgeführt, so daß das Maximum um den 21. Lebenstag nicht detektiert werden konnte. Vergleichbare Ergebnisse zeigten Paul et al. (84) an Säuglingen mit Messungen in der 2., 6., 12. und 20. Woche. Schäfer (101) beobachtete in seiner Querschnittsstudie mit Messungen an 181 Probanden in den ersten

18 Lebensmonaten ebenfalls einen Abfall der Atemfrequenz im ruhigen Schlaf über den gesamten Zeitraum der Untersuchung. Aufgrund der zu geringen Anzahl von Messungen in den ersten vier Wochen konnte ebenfalls nicht das Maximum um den 21. Tag gefunden werden. Im Rahmen einer Querschnittsstudie zeigten Curzi-Dascalova et al. (22), daß die Atemfrequenzen im ruhigen Schlaf in der Gruppe der 2-5 Wochen alten Probanden am größten war, ca. 39% höher als in der Gruppe der 2-10 Tage alten Probanden. Mit zunehmendem Alter bis zur Gruppe der 11-18 Wochen alten Probanden fand sich ein Abfall der Atemfrequenz. Die mittleren Werte für die Atemfrequenz in der Gruppe der 2-10 Tage alten Säuglinge lagen in der vorliegenden Studie um ca. 23% höher als bei Curzi-Dascalova et al., die weiteren Werte differieren nicht wesentlich. Richards et al. (91) zeigten in der oben erläuterten Arbeit ein Maximum der Atemfrequenz vom 8.-15. Tag, Litscher et al. (74) beobachteten aus ebenfalls oben erwähntem Grund nur einen kontinuierlichen Atemfrequenzabfall.

Atemfrequenz und Herzfrequenz stehen in engem Zusammenhang mit der RSA-Amplitude bzw. mit der Kreuzkorrelation von Atmung und Herzfrequenz als Maß der Stärke der Kopplung zwischen beiden Systemen. Es fanden sich signifikante negative Korrelationen zwischen Atem- oder Herzfrequenz und RSA oder Kreuzkorrelationskoeffizient (siehe Abbildungen 17, 20, 34 und 36). Die Entwicklung des von Eckoldt und Schubert (27) sowie Schubert (103) beschriebenen Einflusses des Atemzugvolumens auf die RSA konnte aufgrund der fehlenden Möglichkeit der Atemzugvolumen-Messung und der damit zwischen den einzelnen Messungen fehlenden Vergleichbarkeit nicht ermittelt werden.

Abbildung 55 zeigt für den Zusammenhang AF-RSA den Vergleich der Ergebnisse von Angelone et Coulter (5) und Patzak et al. (83) von Taktatemversuchen an Erwachsenen (Angelone et Coulter bei einem 36-jährigen Probanden, Patzak et al. bei sieben 18- bis 33-jährigen Probanden) mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Anzumerken ist, daß die verwendeten Werte der vorliegenden Studie von Phasen ruhigem Schlafes stammen. Die Werte von den beiden zum Vergleich gewählten Studien wurden den entsprechenden veröffentlichten Grafiken entnommen. Bei Angelone et Coulter ist bei fehlenden Werten für die Herzfrequenz die RSA in bpm (Änderung der Herzfrequenz in Schläge/min) dargestellt. Damit ist eine Umrechnung der RSA in die Einheit ms nicht möglich. Zum Vergleich der Ergebnisse

wurden die RSA-Werte von Patzak et al. und der vorliegenden Studie bei bekannten Herzfrequenzen in bpm umgerechnet. Da bei den spontan atmenden Säuglingen keine Taktatemversuche möglich sind, wurden die Medianwerte für jeden Proband und Meßtag verwendet, diese nach der Atemfrequenz sortiert (ohne Berücksichtigung des Alters der Probanden) und jeweils in 11 Gruppen zu je 15 Werten zusammengefaßt. Die Mittelwerte für RSA und AF wurden für jede Gruppe in der vorliegenden Grafik dargestellt.

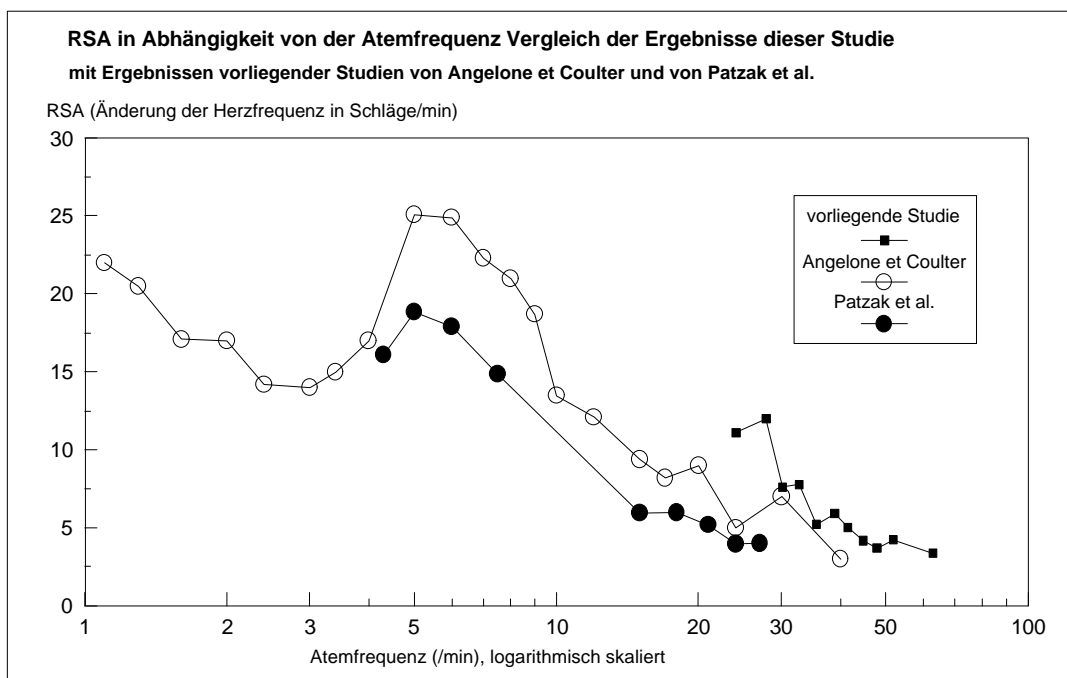


Abb.55: Vergleich der Ergebnisse von Angelone et Coulter und Patzak et al. mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie für den Zusammenhang AF - RSA

Angelone und Coulter (5) und Patzak et al. (83) haben bei erwachsenen Probanden bei Taktatemversuchen einen Anstieg der RSA mit abnehmender Atemfrequenz noch bis zu Atemfrequenzen von minimal ca. 6/min beschrieben. Die Höhe der RSA der in der vorliegenden Studie untersuchten Säuglinge ist bei Vergleich der Atemfrequenzbereiche der Erwachsenen von Angelone und Coulter (5) und Patzak et al. (83) sehr ähnlich, liegt sogar eher noch diskret oberhalb derjenigen der Erwachsenen. Bei tieferen Atemfrequenzen als 6/min kam es bis zu Frequenzen von 2,5/min bei den erwachsenen Testpersonen zunächst zu einem Abfall der RSA und bei noch tieferer Atemfrequenz zu wieder leicht ansteigenden Werten, wie in Abbildung 55 dargestellt (5). Vergleichbare Ergebnisse fanden Hirsch und Bishop (53). Elghozi et al. (29) haben bei Taktatemversuchen mit

erwachsenen Probanden bei Atemfrequenzen von 8 und 18/min ebenfalls einen negativen Zusammenhang zwischen Atemfrequenz und RSA gesehen. In den Studie von Radvanyi et al. (87) an Frühgeborenen und zeitgerecht Neugeborenen sowie von Thompson et al. (110) an Neugeborenen zeigte sich, daß niedrigere Atemfrequenzen mit einer größeren RSA korrelierten. Die Abbildung 55 läßt vermuten, daß im ersten Lebenshalbjahr schon ein demjenigen Erwachsener entsprechender Zusammenhang zwischen Atemfrequenz und RSA besteht.

Der Zusammenhang von Veränderungen der Herz- und Atmungsfrequenz mit Veränderungen von RSA-Amplitude und KKK ist schon in den ersten Lebenstagen signifikant. Der Zusammenhang von Atmungsfrequenz und RSA ist bei unseren Probanden ab 3. Lebenstag, von Atmungsfrequenz und KKK sowie Herzfrequenz und RSA ab dem ersten Lebenstag und Herzfrequenz und KKK ab dem 14. Lebenstag zu finden. Diese Beziehung von Atmungsfrequenz zu RSA/KKK sowie Herzfrequenz und RSA wird demnach mit hoher Wahrscheinlichkeit schon innerhalb der ersten 24 Lebensstunden stabil.

Die Beziehungen von Atemfrequenz und Herzfrequenz mit RSA und KKK läßt sich gut mit dem von Angelone und Coulter im Jahre 1964 (5) veröffentlichten Modell von zwei gekoppelten Oszillatoren erklären. In diesem Falle werden unter wesentlicher Vereinfachung der komplexen zentralen Mechanismen zwei Oszillatoren betrachtet - erstens das Atmungssystem und zweitens das Herzfrequenzsystem. Angelone und Coulter (5) bezogen ihre Betrachtungen aber nur auf die Abhängigkeit der RSA von der Atemfrequenz. Bei strenger Betrachtung ist jedoch auch eine Erweiterung auf die Herzfrequenz nötig. Beide Oszillatoren schwingen mit unterschiedlichen Frequenzen. Die Stärke der Überlagerung der einen Schwingung auf die andere (in diesem Falle der Atemfrequenz auf die Herzfrequenz des Herzens in Form ihrer Modulation im Sinne der RSA) ist abhängig von beiden Schwingungsfrequenzen, das heißt in diesem Falle von der Atemfrequenz und der Herzfrequenz.

In Verbindung damit ist auch die Untersuchung des Zusammenhanges des Verhältnisses von Herz- und Atemfrequenz (Q) mit der RSA interessant. Es fand sich eine positive Korrelation zwischen Q und der RSA, die jedoch deutlich geringer als die zwischen Atem- oder Herzfrequenz und RSA ist. Außerdem bestand eine positive Korrelation zwischen Q und dem Kreuzkorrelationskoeffizient (KKK), welche geringer ist als die zwischen Atemfrequenz und KKK, aber größer als

zwischen Herzfrequenz und KKK. Mit abnehmendem Quotient aus Herz- und Atemfrequenz, also Abnahme der Anzahl der Herzschläge pro Atemzyklus, nimmt die Amplitude der RSA und die Stärke der Kopplung von Atmung und Herzfrequenz ab. Ähnliche Ergebnisse zeigen verschiedene Studien von Rother et al. und Witte et al. (95, 96, 97, 113, 114). Ein Teil dieses Verhaltens, d.h. die Abnahme des KKK bei Quotienten aus Herz- und Atemfrequenz, die kleiner als 2 sind, ist durch das von Witte, Rother et al. beschriebene "Cardiac Aliasing" (97, 114) erklärbar. Liegt die Zahl der Herzschläge pro Atmungszyklus unter 2, was bei 1.4% der im Rahmen der vorliegenden Studie untersuchten Datenabschnitte auftrat, kann die Atmungsfrequenz nicht mehr richtig in der Herzfrequenzmodulation abgebildet werden. Die Frequenz der RSA ist dann geringer als die Atemfrequenz (94), ein Effekt, der mit dem aus der Signaltheorie bekannten Aliasing vergleichbar ist.

In die Diskussion des Entwicklungsverlaufes von RSA und KKK ist weiterhin ein Einfluß von Reifungs- bzw. Entwicklungsprozessen des autonomen Nervensystems einzubeziehen. Zahlreiche Studien erbrachten Hinweise auf eine postnatal fortschreitende Reifung und Entwicklung neurologischer Strukturen. Paul et. al. (84) fanden bei einer Studie an Säuglingen in der 2. - 20. Lebenswoche ausgeprägte Veränderungen des EEG-Bildes im ruhigen Schlaf und werteten es als Ausdruck eines Wechsels des funktionellen Status des ZNS. Bei neugeborenen und erwachsenen Katzen fanden Denavit-Saubie et al. (23) in Neuronen des an der Rhythmogenese der Atmung beteiligten Nucleus tractus solitarii sogenannte "growth cones", welche für eine Unreife des neuronalen Gewebes sprechen. Weiterhin zeigten erwachsene Katzen eine deutlich höhere Komplexität des Dendritenbaumes. Bei der Geburt sind nach Erkenntnissen von Kissel et al. (59) nur etwa ein Drittel der Neuroblasten differenziert, was die enorme Entwicklungspotenz des neuronalen Gewebes erkennen läßt. Henderson-Smart et al. (49) berichteten über eine Abnahme der Latenzzeit von akustisch evozierten Potentialen im Verlauf des ersten Lebensjahres bei Säuglingen, woraus auf eine Beschleunigung der synaptischen Übertragung oder auf eine Reifung der Myelinisierung zu schließen ist. Hinweise auf eine postpartale Beschleunigung neuronaler Regelkreise und Zunahme der Stabilität der respiratorischen Regulation bei Säuglingen zeigten Fleming et al. (34) auf. Sie fanden bei der Untersuchung des auf einen Seufzer folgenden "Einschwingvorganges" der Atemamplitude mit zunehmendem Alter, 23 h postpartal bis 206 d postpartal, eine Zunahme der Einschwingfrequenz und eine zunehmende Dämpfung des Einschwingvorganges.

Diese Ergebnisse lassen neben den schon erwähnten Einflüssen von Ernährung, hämatologischen Veränderungen und kardiorespiratorischer Adaptation auch einen wesentlichen Einfluß der Reifung des Nervensystems auf die respiratorische Sinusarrhythmie und den Kreuzkorrelationskoeffizient im untersuchten Zeitraum als sehr wahrscheinlich erscheinen.

Weitere Untersuchungen weisen darauf hin, daß sich die an der Erhaltung der Homöostase maßgeblich beteiligten Systeme von Sympathikus und Parasympathikus im zeitlichen Verlauf in ihrer Reife und Balance verändern. Im wesentlichen liegen zwei Arten von Untersuchungsergebnissen vor. Erstens Ergebnisse morphologischer und zweitens Ergebnisse funktioneller Studien. Als erstes sei auf eine morphologische Studie eingegangen. Rogers et al. (93) fanden bei der Untersuchung der Verteilung der vegetativen Rezeptoren die cholinerge Innervation des Neugeborenenherzens zum Zeitpunkt der Geburt schon weitgehend "ausgereift", wogegen die Rezeptordichte der adrenergen Rezeptoren des Herzens im Vergleich zum Erwachsenen vermindert war und sich erst einige Monate nach der Geburt der des Erwachsenen entsprach. Nur die Morphologie betrachtend, könnte man zu dem Schluß kommen, daß die sympathische Beeinflussung des Herzens zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht voll ausgeprägt ist. Rogers et al. (93) fanden weiterhin eine im Vergleich zum Erwachsenen höhere Sensitivität der adrenergen Rezeptoren des Neugeborenenherzens gegenüber Katecholaminen. Durch diese erhöhte Sensitivität könnte bei verminderter Rezeptorzahl trotzdem eine suffiziente adrenerge Kontrolle des Herzens erfolgen. Die Ergebnisse morphologischer Untersuchungen werden aber durch die funktionellen Studien z.T. in Frage gestellt. Bei diesen Studien wurde das Verhältnis von nieder- (LF) zu hochfrequenten Leistungen (HF) im Herzfrequenzspektrum als Marker der sogenannten "sympathovagalen Balance" verwendet (Pagani et al. [82], Chatow et al. [20], Mrowka [80]). Dieser LF/HF-Quotient zeigte bei den Untersuchungen Chatows an Frühgeborenen (34-35. SSW) einen ca. 4,5-fach höheren Wert als bei den zeitgerecht geborenen Kindern. Damit überwog bei den Frühgeborenen im Vergleich zu den zeitgerecht geborenen Kindern der sympathisch und parasympathisch beeinflusste LF-Bereich des Herzfrequenzspektrums deutlich gegenüber dem ausschließlich parasympathisch beeinflussten HF-Bereich. Dies läßt zwei

Interpretationsmöglichkeiten zu. Erstens könnte es ein Hinweis auf eine reife adrenerge Kontrolle des Herzens der Frühgeborenen gewertet werden, zweitens könnte eine nicht voll ausgereifte parasympathische Kontrolle vorliegen. Clairambault et al. (21) fanden an Frühgeborenen und zeitgerecht geborenen Kindern im Rahmen spektralanalytischer Untersuchungen der Herzperiodendauer-Zeitreihe im HF-Bereich zwischen der 31. und 38. Woche postkonzeptionell einen starken Anstieg. Jedoch kam es im weiteren Verlauf zu keinem weiteren vergleichbaren Anstieg dieses Parameters bis zur 41. postkonzeptionellen Woche. Dieses Ergebnis paßt gut zu den Untersuchungen von Chatow et al. (20), so daß die bei Frühgeborenen (34.-35. SSW) zugunsten des Sympathikus hin verschobene "sympathovagale Balance" am ehesten im Sinne einer nicht ausgereiften parasympathischen Kontrolle interpretiert werden kann. Nachfolgend kommt es offensichtlich zur weiteren Reifung des Parasympathikus bis zur 39.-40. Schwangerschaftswoche.

Die im Rahmen der vorliegenden Studie gefundenen Ergebnisse sprechen aufgrund der schon an den ersten Lebenstagen erreichten relativ hohen Werte der RSA für eine suffiziente parasympathische Kontrolle des Herzens. Dies schließt eine weitere Entwicklung des Parasympathikus nicht aus. Hinweise für eine auch postnatale Entwicklung der Reaktivität parasympathisch vermittelter Reflexe erbrachte eine Studie von Ramet et al. (88, 89). Die Länge des durch einen Bulbus-oculi-Kompressionstest im Rahmen der vagal vermittelten R-R-Intervall-Verlängerung hervorgerufenen, längsten R-R-Intervalles nimmt mit zunehmendem Alter von der 6. Woche bis zum 48. Monat zu. Ramet et al. (88, 89) äußerten sich jedoch nicht über die gleichzeitig physiologischerweise zunehmende mittlere R-R-Intervall-Länge, so daß nicht abgeschätzt werden kann, ob die Intervall-Verlängerung nicht nur eine Folge des altersbedingten Herzfrequenzabfalles ist. Yamasaki et al. (115) fanden ebenfalls funktionelle Hinweise dafür, daß die parasympathische Kontrolle des Herzens zur Geburt noch nicht voll ausgereift ist. Die Untersuchung von Herzfrequenzspektren durch Lipke (72) zeigt eine deutliche Abnahme des als Parameter der "sympathovagalen Balance" angesehenen LF/HF-Quotienten nach der 2.-3. Woche bis zum 6. Lebensmonat, was für eine Veränderung der Balance in Richtung Parasympathikus spricht. Zu diesen Ergebnissen paßt die im Rahmen der vorliegenden Studie bei langfristiger Betrachtung ansteigende RSA, welche als Hinweis für die postnatale Ausreifung des Parasympathikus gewertet werden kann. Gleichzeitig könnte man dies aber auch als Folge des abnehmenden adaptativen Stresses mit abnehmendem Sympathikotonus werten.

Daß sich die adrenerge Rezeptordichte am Herzen postnatal verändert, konnte in der Literatur gezeigt werden. Wie sich aber die Stärke sympathischer und parasympathischer Innervation zum Herzen entwickeln, kann anhand der oben genannten funktionellen Studien nicht definitiv geklärt werden, da nur Aussagen über die relative Balance beider Systeme, und das auch nur im zeitlichen Verlauf betrachtet, gemacht werden. Ob zum Beispiel der Parasympathikus zu einem bestimmten Zeitpunkt morphologisch schon voll ausgereift ist und nur eine geringe Aktivität (im Sinne einer tonischen oder phasischen Innervation) zeigt, oder ob er aber noch wenig ausgereift und maximal aktiviert ist, bleibt ungeklärt.

Die gefundene Korrelation von Nabelschnur-pH zum Zeitpunkt der Geburt mit RSA und Atemfrequenz am ersten Lebenstag läßt einen Einfluß der während der Entbindung stattfindenden leichten Unterversorgung mit sauerstoffreichem Blut auf die Homöostase noch Stunden nach der Geburt erkennen. Dies weist wiederum auf die noch relativ geringen Kompensationsmöglichkeiten des respiratorischen Systems des Neugeborenen hin.

Geschlechtsdifferenzen in der Entwicklung von Herzfrequenz, Atemfrequenz, RSA und Kreuzkorrelation zwischen Atmung und Herzaktion konnten im Rahmen der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden. Dies stimmt mit Arbeiten von Harper et al. (43) an Säuglingen im ersten Lebenshalbjahr im ruhigen Schlaf überein. Hoppenbrouwers et al. (55) fanden im Gegensatz dazu ab dem ersten Lebensmonat bei männlichen Säuglingen eine höhere Atemfrequenz im ruhigen und aktiven Schlaf, wobei eine Signifikanz aber nicht in jedem Alter und Schlafstadium erreicht wurde. Richards et al. (91) fanden dagegen bei männlichen Säuglingen eine über die ersten sechs Monate höhere Herzfrequenz während ruhiger Atmung, eine Signifikanz wurde unter Zusammenfassen aller Altersgruppen erreicht. Der Unterschied zu diesen Studien könnte mit der verhältnismäßig geringen Anzahl der Probanden je Gruppe (5 männlich, 9 weiblich) erklärbar sein.

Parallel zu den Ergebnissen der Auswertung der RSA-Amplitude und der Kreuzkorrelation zwischen Atmung und Herzaktion zeigt sich im ruhigen Schlaf auch in den Kohärenzspektren ein im Bereich der Atemfrequenz liegendes Maximum der Kohärenz als Ausdruck der vorhandenen respiratorischen Sinusarrhythmie bzw. Kopplung zwischen Atmung und Herzaktion. Dieses Maximum erreichte in 86% aller untersuchten Datenabschnitte Signifikanz. Nach geringen Schwankungen der Kohärenz des HF-Maximums in den ersten Lebenswochen kommt es ab dem 28. Lebenstag zu einem deutlichen Anstieg der Kohärenz. Die mittlere Kohärenz aller Probanden befindet sich zu jedem Zeitpunkt im signifikanten Bereich.

Im aktiven Schlaf ließ sich ebenfalls durchgehend im Bereich der Atemfrequenz ein deutliches Maximum der Kohärenz beobachten. Die Werte für die Kohärenz liegen jedoch deutlich unter den Kohärenzwerten des ruhigen Schlafes, in den ersten vier Wochen ca. 45 % tiefer. Die Kohärenz des HF-Maximums zeigte auch im aktiven Schlaf nach geringen Schwankungen in den ersten Lebenswochen ab der vierten Lebenswoche einen nahezu linearen Anstieg. Insgesamt waren nur 24,5 % der Werte der Kohärenz des HF-Maximums im aktiven Schlaf statistisch signifikant. Die mittlere Kohärenz aller Probanden erreichte im aktiven Schlaf erst ab dem 150. Lebenstag signifikante Werte. Der Anteil der Werte der einzelnen Probanden mit signifikanter Kohärenz stieg von 8,3% am ersten Lebenstag auf 70% nach vollendetem ersten Lebenshalbjahr.

Somit läßt sich im ruhigen Schlaf mittels Kohärenzspektralanalyse vom ersten Tag an eine ausgeprägte hochfrequente, der RSA entsprechende, rhythmische Interaktion von Atmung und Herzaktion finden, wobei die Kopplung im Verlauf zunimmt. Die Zunahme des Anteiles der Kinder mit signifikantem HF-Maximum der Kohärenz im aktiven Schlaf und das Erreichen einer signifikanten mittleren Kohärenz ab dem 5. Lebensmonat spricht für eine auch im aktiven Schlaf zunehmende Kopplung kardiorespiratorischer Rhythmen. Das Auffinden einer der RSA entsprechenden Kopplung von Atmung und Herzaktion im aktiven Schlaf mittels Berechnung der Kohärenzspektren unterscheidet sich von den Ergebnissen der Untersuchung von RSA-Amplitude und Kreuzkorrelation. Im aktiven Schlaf war eine RSA optisch nicht erkennbar, die Kreuzkorrelation erbrachte keine signifikanten Werte. Die Ursache der Differenz ist in der unterschiedlichen Methodik der drei Untersuchungsverfahren zu suchen.

5.2. Die Entwicklung der Phasenverschiebung zwischen Atmung und Herzaktion

Im Rahmen der vorliegenden Studie ist die Phasenverschiebung zwischen Atmung und der RSA-Schwingung der Herzperiodendauer-Zeitreihe bestimmt worden.

Die Phasenverschiebung im ruhigen Schlaf war bei den untersuchten Säuglingen mit einer Ausnahme immer negativ, das heißt der Herzfrequenzanstieg begann nach dem Inspirationsbeginn.

Angelone und Coulter (5) sowie Patzak et al. (83) fanden bei Taktatmung Erwachsener mit Frequenzen, die der Atemfrequenz der Säuglinge entsprachen, ähnliche, ebenfalls negative Werte für die Phasenverschiebung.

Abbildung 56 zeigt für den Zusammenhang von Atemfrequenz und Phasenverschiebung den Vergleich der Ergebnisse vorliegender Studien von Angelone et Coulter und Patzak et al. von Taktatemversuchen an Erwachsenen (Vergleich für den Zusammenhang AF - RSA siehe Abbildung 55, gleiche Studien) mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie.

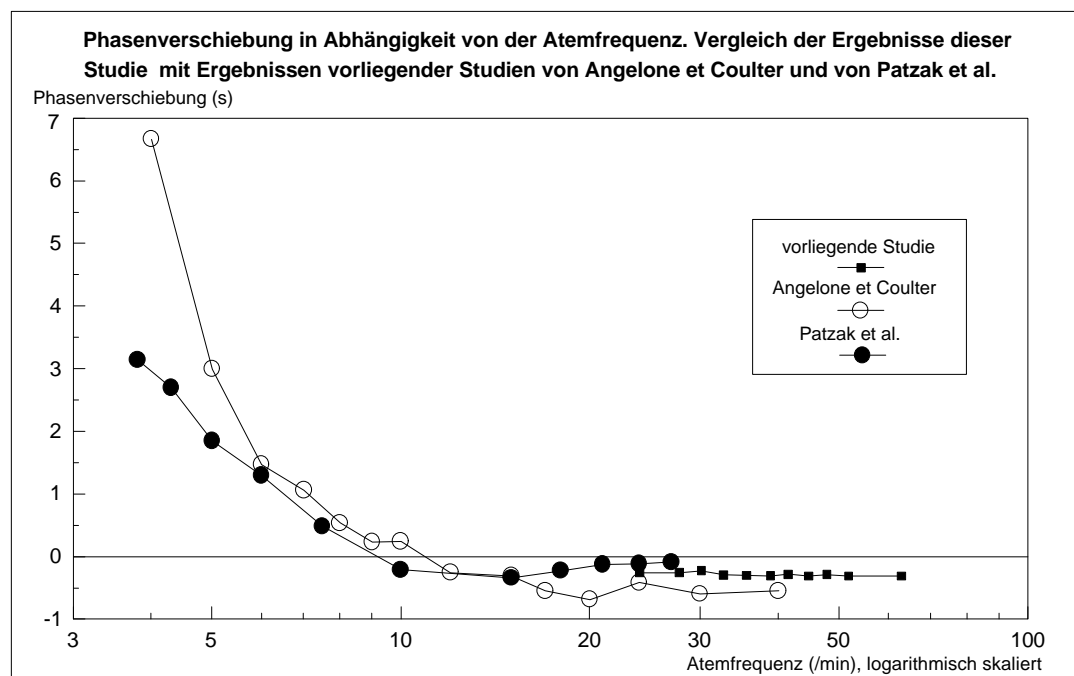


Abb.56: Vergleich der Ergebnisse von Angelone et Coulter und Patzak et al. mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie (ruhiger Schlaf) für den Zusammenhang AF - Phasenverschiebung

Die Werte von den beiden zum Vergleich gewählten Studien wurden den entsprechenden veröffentlichten Grafiken entnommen. Die die vorliegende Studie repräsentierenden Werte wurden analog dem für Abbildung 44 geschilderten Vorgehen bestimmt, da bei den Säuglingen keine Taktatemversuche möglich sind.

Die bei entsprechenden Atemfrequenzen mit den Werten Erwachsener vergleichbaren Werte der Phasenverschiebung zwischen Atmung und der RSA-Schwingung der Herzperiodendauer-Zeitreihe sprechen gegen eine Unreife der kardiorespiratorischen Interaktion bei Säuglingen.

Nur Proband 24 zeigte am ersten Lebenstag eine in allen untersuchten Meßabschnitten positive Phasenverschiebung von 0,1 bis 0,2 s. Er wies jedoch in den folgenden Messungen keine grobe Abweichungen in der Entwicklung im Vergleich mit den anderen Probanden auf.

Eine Erklärung für dieses Verhalten wäre, daß aufgrund der hohen Thoraxcompliance des Neugeborenen und des Rippenhochstandes (35, 51) der Inspirationsbeginn nicht automatisch mit dem Beginn einer atembedingten Thoraxumfangsvergrößerung zusammenfallen muß, ein Beginn der Inspiration mit Kontraktion von Zwerchfell und eingeschränktem Maße auch der Interkostalmuskulatur ohne deutliche meßbare Thoraxumfangszunahme wäre denkbar.

Die zeitliche Entwicklung der Phasenverschiebung im ruhigen Schlaf ist ebenso wie die der RSA und des KKK nicht linear. Die Phasenverschiebung zeigt im Mittel bei unseren Probanden nach relativ geringem Wert am ersten Lebenstag einen Anstieg bis zum 7. Lebenstag. Anschließend kommt es nach einem Minimum am 14. Lebenstag zu einem Anstieg zum 21. Lebenstag hin mit nachfolgendem Abfall der Phasenverschiebung bis zum 180. Lebenstag. Am 180. Lebenstag werden Werte unterhalb denen der ersten Lebenstage erreicht.

Geht man vom einfachen Modell zweier nichtlinear gekoppelter Oszillatoren aus (5), müßte nicht nur die Stärke der Kopplung der Oszillatoren, sondern auch die Phasenverschiebung der durch den respiratorischen Oszillator generierten Schwingungskomponente der Herzfrequenz von den Eigenfrequenzen beider Oszillatoren abhängen. Der Zusammenhang von Phasenverschiebung und Atemfrequenz im Sinne einer negativen Korrelation konnte im Rahmen der vorliegenden Studie nachgewiesen werden. Die Abhängigkeit der Phasenverschiebung von der Atemfrequenz ist im untersuchten Frequenzbereich wiederum durchaus mit der von Erwachsenen

vergleichbar, wie Untersuchungsergebnisse anderer Autoren zeigen (5, 58, 83, siehe auch Abbildung 56).

Nun ergibt sich die Frage, ob das Phasenverhältnis zwischen Atmung und RSA innerhalb der von uns ausgewerteten Meßabschnitte stabil ist. Die Auswertung mittels Berechnung der Kreuzkorrelationsfunktion läßt nur Rückschlüsse auf eine mittlere Phasenverschiebung zu. Auf die Stabilität des Phasenverhältnisses kann mit dieser Methode nur indirekt geschlossen werden. Bei einem instabilen Phasenverhältnis muß Wert des Kreuzkorrelationskoeffizienten im Vergleich zum stabilen Phasenverhältnis kleiner sein. Das gleiche gilt für die Kohärenz. Dies läßt jedoch nicht automatisch den Umkehrschluß niedriger Kreuzkorrelationskoeffizient bzw. niedrige Kohärenz entspricht einem instabilen Phasenverhältnis zu. Bei hohen Werten von Kreuzkorrelationskoeffizient und Kohärenz ist jedoch eine Stabilität der Phasenlage anzunehmen. Diese Überlegungen werden ergänzt durch die Ergebnisse von De Boer et al. (15) und Hathorn (46). De Boer et al. (15) zeigten, daß bei niedriger Kohärenz zwischen Atmung und Herzaktion die Phasenverschiebung nicht zuverlässig bestimmbar ist. Hathorn (46) zeigte mittels Running cross-correlation an Neugeborenen, daß im aktiven Schlaf eine geringe Kreuzkorrelation in Verbindung mit einer instabilen, oszillierenden Phasenbeziehung zwischen Atmung und Herzfrequenzmodulation besteht; dagegen fand sich im ruhigen Schlaf in der Regel bei hoher Kreuzkorrelation ein stabiles Phasenverhältnis (stabiles Entrainment). Damit ist bei den im Rahmen der vorliegenden Studie ausgewerteten Untersuchungsabschnitten im ruhigen Schlaf vorwiegend eine stabile Phasenlage anzunehmen.

Entsprechend der Entwicklung von RSA und KKK konnten für die Phasenverschiebung im ruhigen Schlaf weder eine geschlechtspezifische Entwicklung noch Differenzen zwischen den Geschlechtern in der Höhe der Phasenverschiebung festgestellt werden.

Da als Phasenverschiebung der Abstand des Punktes der größten negativen Kreuzkorrelation (KKK) von Null gewertet wurde, können für den aktiven Schlaf aufgrund nichtsignifikanter KKK-Werte keine Aussagen über den Absolutwert der Phasenverschiebung getroffen werden. Eine instabile Phasenlage ist entsprechend der oben dargestellten Ergebnisse von Hathorn (46) und De Boer et al. (15) anzunehmen.

5.3. Die Entwicklung der rhythmischen Interaktion im niederfrequenten Bereich (LF-Maximum des Kohärenzspektrums)

Mehrere Autoren berichteten bisher über das Vorkommen weiterer Rhythmen in der Herzperiodendauer-Zeitreihe neben der RSA und über niederfrequente rhythmische Komponenten der Atmung. Bei Erwachsenen fanden zuerst Sayers (100) und später andere Autoren (3, 62, 63, 76, 99) Schwingungen in der LF-Region um 0,03-0,05 Hz, die mit der Temperaturregulation assoziiert sind und mit der Blutdruckregulation assoziierte Schwingungen um 0,1 Hz. Finley et al. (31) fanden bei 11 gesunden Neugeborenen, die Phasen periodischer Atmung zeigten, im ruhigen Schlaf bei regelmäßiger Atmung und bei periodischer Atmung im Bereich von 0,07 Hz rhythmische Komponenten in Herzaktion und Atmung. Ebenfalls bei Neugeborenen wurden von Hathorn (47) im Atemsignal im ruhigen und aktiven Schlaf Rhythmen im Bereich 0,06-0,1 Hz gefunden, die der Autor einer über Chemorezeptoren vermittelten respiratorischen Feedback-Kontrolle zuschreibt. Neben der atemfrequenzassoziierten RSA-Komponente der Herzfrequenzvariabilität sind also niederfrequente rhythmische Komponenten in Herzaktion und Atmung vorhanden.

Im Rahmen der vorliegenden Studie stellte sich nun die Frage, ob sich auch hier und mit welcher zeitlichen Entwicklung solche niederfrequenten Rhythmen gleicher Frequenz in Herzaktion und Atmung im Sinne einer kardiorespiratorischen Interaktion auffinden lassen. Die Analyse der Kohärenzspektren im niederfrequenten Bereich ermöglicht dieses Erkennen gemeinsamer rhythmischer Phänomene von Atmung und Herzfrequenz.

Bei unseren Probanden fanden sich nur selten signifikante Maxima der Kohärenz im niederfrequenten Bereich des Kohärenzspektrums. Bei nur 5,1% aller Datenabschnitte des ruhigen Schlafes gab es signifikante Maxima bei einer Frequenz von im Mittel 0,1 Hz, im aktiven Schlaf traten nur bei 3,1% aller Datenabschnitte solche Maxima bei einer Frequenz von im Mittel 0,07 Hz. LF-Maxima wurden insgesamt bei 11 der 14 Probanden beobachtet, ihr Auftreten war nicht an ein bestimmtes Alter gekoppelt. Die spektralanalytische Untersuchung des Atemsignales zeigte bei allen Datenabschnitten mit signifikantem LF-Maximum eine rhythmische Modulation der Amplitude der Atemexkursion; gleiches konnte bei den Datenabschnitten ohne LF-Maximum nicht gefunden werden. In der vorliegenden Studie wurden für den ruhigen und den aktiven Schlaf Datenabschnitte ohne

visuell erkennbare periodische Atmung gewählt (siehe Methodik, Pkt. 3.3.1.). Phasen periodischer Atmung wurden als Sonderform des Atemmusters betrachtet und nicht ausgewertet. Damit handelt es sich bei den signifikanten LF-Maxima der Kohärenz (5,1% im ruhigen und 3,1% im aktiven Schlaf) nicht um periodische Atmung sondern um eine eigenständige, jedoch seltene Form der niederfrequenten Interaktion.

Thompson et al. (110) fanden bei 22 Neugeborenen im Alter von 2 bis 5 Tagen im Rahmen von Untersuchungen von Atem- und Herzfrequenzspektren im ruhigen Schlaf kein korrespondierendes LF-Maximum. Dykes et al. (25) beobachteten im Gegensatz dazu bei Untersuchungen an 9 Neugeborenen im Alter von ein bis drei Tagen in der LF-Region (0,02-0,2 Hz) regelmäßig eine mit der Atemamplituden-Modulation korrelierte Schwingung der Herzfrequenz. Im Unterschied zu der vorliegenden Studie unterschieden Dykes et al. (25) jedoch keine Schlafstadien und Atemmuster bei der Auswahl der Datenabschnitte. Finley et al. (31) untersuchten 11 ausgewählte Kinder (von 50 Kindern) im Alter von einem Tag bis vier Wochen, bei denen periodische Atmung beobachtet wurde. Sie fanden im ruhigen Schlaf bei ruhiger und bei periodischer Atmung im Rahmen der Spektralanalyse in Atemsignal und Herzfrequenz-Zeitreihe bei einer Frequenz von ca. 0,07 Hz ein Maximum, was auf gemeinsame Frequenzinhalte schließen läßt. Kriterium für die regelmäßige Atmung war bei Finley et al. (31) jedoch nur, daß die Frequenzvariation im Mittel kleiner als ± 5 Atemzüge/min ist. Somit konnten ausgeprägte Atemamplitudenschwingungen auch als regelmäßige Atmung ausgewertet werden. Das von Finley et al. (31) angegebene Beispiel für regelmäßige Atmung bestätigt dies, da es eine deutlich sichtbare rhythmische Amplitudenmodulation zeigt. Dykes et al. (25) und Finley et al. (31) errechneten außerdem keine Kreuz- oder Kohärenzspektren, sodaß das Auftreten von *gemeinsamen* Frequenzinhalten in Atemsignal *und* Herzfrequenzzeitreihe statistisch nicht gesichert ist. Äärimaa et al. (1) fanden bei der Untersuchung von 22 gesunden Neugeborenen im Alter von ein bis fünf Tagen mittels Berechnung der Kreuzspektren aus Herzfrequenzvariabilitäts- und Atemamplitudenspektren ein deutliches Maximum bei einer Frequenz von ca. 0,1 Hz, wogegen ein RSA-assoziiertes Maximum erst ab dem fünften Lebenstag und mit geringer Ausprägung zu finden ist. Dieses Ergebnis differiert mit den Ergebnissen der vorliegenden und der oben zitierten zahlreichen Studien. Eine Erklärung dafür könnte in der unterschiedlichen Methodik zu finden sein. Da Äärimaa et al. (1) als Grundlage für die Berechnung des Kreuzspektrums ein

Atemamplitudenspektrum verwendet haben, finden geringe Amplitudenmodulationen einen stärkeren Niederschlag als bei Verwendung des gesamten Atemsignals. Weiterhin unterscheiden sich wiederum die Kriterien für ruhigen und aktiven Schlaf, außerdem die Auswahl von Datenabschnitten in den einzelnen Schlafphasen. Hathorn (45) hat im Rahmen einer Studie bei 15 Kindern im ruhigen Schlaf bei der Berechnung von Kreuzspektren aus Herzfrequenz- und Atemsignalspektren außer einem signifikanten Maximum im Bereich der Atemfrequenz keine weiteren signifikanten Maxima beobachtet. Es fanden sich jedoch bei 4 von 15 Probanden in den Spektren von Herzfrequenz und Atemsignal im LF-Bereich Maxima im gleichen Frequenzbereich, wobei aber die Leistung der LF-Maxima im Atemsignalspektrum durchweg wesentlich geringer als die Leistung der Maxima im HF-Bereich war. Diese im Herzfrequenz- und im Atemsignalspektrum im gleichen Frequenzbereich auftretenden Maxima im LF-Bereich sind ein Hinweis für den Einschluß von Datenabschnitten mit Vorkommen niederfrequenter rhythmischer Modulationen der Atmung in die Auswertung durch Hathorn.

Niederfrequente rhythmische Modulationen der Atmung sind Teil der physiologischen Atemregulation und werden bei gesunden Säuglingen regelmäßig und in unterschiedlicher Ausprägung beobachtet, so auch bei den Probanden der vorliegenden Studie. Daß eine ausgeprägte Periodik der Atmung im Schlaf kein direkter Hinweis auf etwaige Entwicklungsdefizite darstellt und auch bei völlig gesunden Säuglingen auftritt, zeigten Finan et al. (30). Sie fanden bei 40 von 331 untersuchten gesunden Säuglingen eine ausgeprägte periodische Atmung von >15 % der gesamten Schlafdauer.

Giddens et al. (36) berichteten über eine mit einer rhythmischen Atemamplitudenmodulation assoziierte Sinusarrhythmie des Herzens, welche Sie als Atemamplituden-Sinusarrhythmie bezeichneten. Eine Genese dieses niederfrequenten Anteiles der Schwingung der Herzfrequenz, ist zum einen über die gleichen Mechanismen wie die Entstehung der RSA denkbar. Da die RSA einen deutlichen Anteil an der Herzfrequenzvariabilität hat und die Amplitude der RSA mit dem Atemzugvolumen und mit der Atemfrequenz korreliert ist, können niederfrequente Schwingungen beider mit niederfrequenten Schwingungen der Herzfrequenz assoziiert sein. Andererseits vermuten Giddens (36) und Kitney (60) eine Verbindung dieser Schwingung mit der Blutdruck-Regulation, schließen jedoch eine simultane Beteiligung der Mechanismen der Chemoregulation oder der Thermoregulation nicht aus. Daß das Renin-Angiotensin-System und die vasomotorische

Thermoregulation die Herzfrequenz im LF-Bereich beeinflussen, zeigten auch Akselrod et al. (3) und Lindqvist et al. (71). Kitney et al. (61), Gordon et al. (38), Finley (31) und Nugent (80) fanden im Rahmen ihrer Studien übereinstimmend Hinweise für eine Schwingfrequenz des Baroreflexbogens von ca. 0,07 Hz, was die Annahme des Zusammenhanges von LF-Schwingung und Blutdruckregulation stützt.

Die seltenen, im Rahmen dieser Studie bei 5,1% aller Datenabschnitte im ruhigen Schlaf und bei 3,1% im aktiven Schlaf unabhängig vom Lebensalter bei 11 Probanden gefundenen, signifikanten Maxima der Kohärenz im niederfrequenten Bereich sind somit Ausdruck einer sogenannten Atemamplituden-Sinusarrhythmie. Die Entstehung dieser Atemamplituden-Sinusarrhythmie ist über die gleichen Mechanismen wie die Entstehung der RSA erklärbar, an deren Genese die Blutdruckregulation (arteriell-pressorezeptorischer Herzfrequenzreflex) beteiligt ist.

6. Zusammenfassung

Bei 46% aller Todesfälle im ersten Lebensjahr werden Unreife und kardiorespiratorische Störungen als Ursache angenommen (108).

Um Kinder mit einem erhöhten Risiko zu erkennen und entsprechend prophylaktisch tätig werden zu können, ist die genaue Kenntnis der normalen Entwicklung des für die Aufrechterhaltung der Homöostase des kindlichen Organismus entscheidenden kardiorespiratorischen Systems notwendig. Aufgrund der großen interindividuellen Variabilität der Parameter von Atmung und Herzaktion können Erkenntnisse über deren Entwicklung und der Entwicklung von Parametern der Interaktion innerhalb des kardiorespiratorischen Systems am besten durch Longitudinalstudien gewonnen werden. Bisher vornehmlich am erwachsenen Menschen untersuchte Parameter der kardiorespiratorischen Interaktion sind die respiratorische Sinusarrhythmie, die Phasenverschiebung zwischen Atmung und RSA und der Grad der Kopplung von Atmung und Herzaktion. Gemeinsame Rhythmen von Atmung und Herzaktion im niederfrequenten Bereich sind bei Kindern exemplarisch untersucht worden. Durch eine Longitudinalstudie gewonnene Kenntnisse der Entwicklung dieser Parameter kardiorespiratorischer Interaktion über das gesamte erste Lebenshalbjahr lagen bisher nicht vor. Ziel dieser Studie war es, durch eine den Adaptationsvorgängen angepaßte hohe Meßfrequenz die Wissenslücke hinsichtlich der Entwicklung der genannten Parameter zu schließen.

Die Studie erfolgte an 14 gesunden, zeitgerecht Geborenen ohne Adaptationsstörungen. Weitere Kriterien waren Gesundheit der Mutter und komplikationsloser Schwangerschaftsverlauf. Die Messungen erfolgten am 1., 3., 5., 7., 10., 14., 21. und 28. Lebenstag, desweiteren nach vollendetem 2., 3., 4., 5. und 6. Lebensmonat. Es wurden die thorakale Atemexkursion, das EKG und ein Protokoll zur Vigilanz des Probanden aufgezeichnet. Zur Auswertung wurden schlafstadienbezogen die Amplitude der RSA bestimmt, die größte negative Kreuzkorrelation zwischen Atmung und Herzperiodendauer-Zeitreihe (KKK) mit deren Phasenverschiebung und das Kohärenzspektrum von Atmung und linear interpolierter Herzfrequenzzeitreihe berechnet.

Im ruhigen Schlaf ließen sich die respiratorische Sinusarrhythmie und eine signifikante Kopplung zwischen Atmung und Herzperiodendauer-Zeitreihe mittels Kreuzkorrelationsfunktion vom ersten Lebenstag an kontinuierlich nachweisen. Die Amplitude von respiratorischer Sinusarrhythmie und KKK zeigten im ruhigen Schlaf im ersten Lebenshalbjahr einen typischen, signifikanten, nichtlinearen Verlauf. Nach einem Anstieg in den ersten Lebenstagen, RSA bis 5.LT, KKK bis 7. Lebenstag, folgte ein deutlicher Abfall beider Parameter bis zum 21. Lebenstag und anschließend eine nahezu kontinuierliche Zunahme bis zum vollendeten ersten Lebenshalbjahr. Die Amplitude der RSA ist mit der Atemfrequenz und der Herzfrequenz negativ korreliert, der KKK nur mit der Atemfrequenz. Nabelschnur-pH zum Zeitpunkt der Geburt und Amplitude der RSA sind vom ersten bis zum fünften Lebenstag positiv korreliert.

Im aktiven Schlaf konnte die RSA aufgrund ihrer geringen Amplitude bei hoher Herzfrequenzvariabilität nicht direkt ausgemessen werden, die Bestimmung der größten negativen Kreuzkorrelation zwischen Atmung und Herzperiodendauer-Zeitreihe zeigte keine signifikanten Werte. Die RSA konnte jedoch im aktiven Schlaf durch ein Maximum der Kohärenz im Bereich der Atemfrequenz vom ersten Lebenstag an kontinuierlich nachgewiesen werden.

Die Phasenverschiebung im ruhigen Schlaf war bei den von uns untersuchten Säuglingen mit einer Ausnahme immer negativ, das heißt der Herzfrequenzanstieg begann nach dem Beginn der Inspiration (nur ein Proband zeigte am ersten Lebenstag eine positive Phasenverschiebung von 0,1 bis 0,2 s). Es war hier ebenfalls eine signifikante, nichtlineare Entwicklung nachweisbar. Die Phasenverschiebung zeigte nach relativ geringem Wert am ersten Lebenstag einen Anstieg bis zum 7. Lebenstag. Anschließend kam es nach einem Minimum am 14. Lebenstag zu einem Anstieg zum 21. Lebenstag mit nachfolgendem Abfall der Phasenverschiebung bis zum 180. Lebenstag. Am 180. Lebenstag wurden Werte unterhalb denen der ersten Lebensstage erreicht. Die Phasenverschiebung war mit Atmung und Herzfrequenz korreliert.

Im Kohärenzspektrum zeigte sich im ruhigen Schlaf im Atemfrequenzbereich ein signifikantes Maximum. Die Kohärenz dieses Maximums entwickelte sich vergleichbar der Amplitude der RSA und dem KKK. Im aktiven Schlaf war durchgehend im Atemfrequenzbereich ein Maximum nachweisbar, das nach nahezu kontinuierlichem Anstieg ab 150. Lebenstag signifikante Werte der Kohärenz aufwies. Das

Kohärenzspektrum zeigte außer dem der RSA zuzuordnenden Maximum der Kohärenz im HF-Bereich nur selten weitere signifikante Maxima der Kohärenz. Bei nur 5,1% aller Datenabschnitte des ruhigen Schlafes fand sich ein signifikantes Maximum im LF-Bereich, im aktiven Schlaf fand sich nur bei 3,1% aller Datenabschnitte ein signifikantes Maximum, ebenfalls im LF-Bereich. Dies spricht gegen das reguläre Vorhandensein wesentlicher niederfrequenter rhythmischer kardiorespiratorischer Interaktion im ruhigen und aktiven Schlaf. Für Phasen periodischer Atmung kann diese Aussage jedoch nicht gemacht werden, da diese hier nicht untersucht wurden.

Die Arbeit zeigt, daß bei Neugeborenen im Vergleich mit Erwachsenen vom ersten Lebenstag an keine qualitativen Unterschiede der kardiorespiratorischen Interaktion bestehen. Gefunden wurden jedoch quantitative Unterschiede, wie geringere Amplitude der RSA, geringere Kopplung von Atmung und Herzfrequenz, sowie höhere Atem- und Herzfrequenz. Diese quantitativen Unterschiede nähern sich im Verlauf der Entwicklung im Trend den Werten Erwachsener an.

Die Parameter kardiorespiratorischer Interaktion ändern sich nicht kontinuierlich im Verlauf der Entwicklung des Säuglings. Entsprechend den in den ersten vier Lebenswochen stattfindenden tiefgreifenden Adaptationsprozessen konnten in diesem Zeitraum deutliche nichtlineare Verläufe dieser Parameter nachgewiesen werden. Es wurde zusätzlich zum bisher bekannten Entwicklungsverlauf im ruhigen Schlaf in den ersten Lebenstagen ein signifikanter Anstieg von RSA und der Stärke der Kopplung zwischen Atmung und Herzfrequenz (KKK) gefunden, weiterhin konnte der Zeitpunkt des Minimums von RSA und KKK auf den 21. Lebenstag präzisiert werden. Nach dem ersten Lebensmonat wurde eine kontinuierliche Entwicklung gefunden.

Vom ersten Lebenstag an fanden sich deutliche Unterschiede der kardiorespiratorischen Interaktion zwischen ruhigem und aktivem Schlaf, was auf eine schon ausgebildete autonome Schlafstadienorganisation der Neugeborenen hinweist.

7. Literaturverzeichnis

1. **Äärimaa**, T., R. Oja, K. Antila und I. Välimäki, Interaction of Heart Rate and Respiration in Newborn Babies, *Ped. Res.* 24 (1988) 6, S. 745-750
2. **Akker**, T.J. van den, A.S.M. Koeleman, L.A.H. Hogenhuis und O. Rompelman, Heart rate variability and blood pressure oscillations in diabetics with neuropathy, *Automedica* 4 (1983), S. 201-208
3. **Akselrod**, S., D. Gordon, F.A. Ubel, D.S. Shannon, A.C. Barger und R.J. Cohen, Power spektrum analysis of heart fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control, *Science* 213 (1981), S. 220-222
4. **Althoff**, H., Sudden infant death syndrome, G. Fischer Verl., Stuttgart, New York (1980)
5. **Angelone**, A. und N.A. Coulter, Respiratory sinus Arrhythmia - a frequency dependent phenomenon, *J. Appl. Physiol.* 19 (1964) 3, S. 479-482
6. **Areavey**, D.Mc, J.M.M. Neilson, D.J. Ewing und D.C. Russel, Cardiac parasympathetic activity during the early hours of acute myocardial infarction, *Br. Heart J.* 62 (1989), S. 165-170
7. **Bailey**, J.J., D. McAreavey und E.W.Pottala, Methods for Testing Autonomic Control of Heart Rate, *J. Electrocardiol.* 26, Supplement (1993), S. 34-36
8. **Bainbridge**, F.A., The influence of venous filling upon the rate of the heart, *J. Physiol. (London)* 50 (1915), S. 65 ff.
9. **Bainbridge**, F.A., The relation between respiration and pulse-rate, *J. Physiol. (London)* 54 (1920), S. 192 ff.
10. **Bergmann**, A.B., Sudden infant death syndrome, *Pediatrician* 5 (1976), S. 172-179
11. **Bernardi**, L., S. Perlini, F. Salvucci, P.L. Soldá, M. Piepoli, A. Calciati, A. Radaelli und G. Finardi, Does Autonomic Modulation Explain Heart Rate Variability in all Conditions? In: *Blood Pressure and Heart Rate Variability*, ed. by M. di Rienzo et al., IOS Press (1992), S. 143-152
12. **Bernardi**, L., F. Keller, M. Sanders, P.S. Reddy, B. Griffith, F. Meno und M.R. Pinsky, Respiratory sinus arrhythmia in the denervated human heart, *J. Appl. Physiol.* 67 (1989) 4, S. 1447-1455

13. **Bigger**, J.T., R.E.Kleiger, J.L. Fleiss, C.M. Rolnitzky, R.C. Steinman und J.P. Miller, Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction, *Am. J. Cardiol.* 61 (1988), S. 208-215
14. **Bischoff**, S., G. Kahaly, K.v. Olshausen, S. Mohr-Kahaly, R. Erbel, J. Beyer und J. Meyer, Arrhythmieprofil und Herzfrequenz bei Hyperthyreose, *Dt. med. Wochenschrift* 113 (1988) 15, S. 579-585
15. **Boer**, R.W. de, J.M. Karemaker und J. Strackee, Description of heart rate variability data in accordance with a physiological model for the genesis of heartbeats, *Psychophysiol.* 22 (1985), S. 147-155
16. **Bühring**, M., U. Jablonka, B. Reschke, R. Saller und Ch. Rosak, Heart rate variation is reduced in Patients with long lasting history of Diabetes mellitus. On the special influence of the respiratory system. In: *Chronobiology & chronomedicine. Basic research and applications.* Marburg/Lahn, FRG, 1986/[European Soc. for Chronobiology. Ed. by G. Hildebrandt, R. Moog, F. Raschke]. Verlag Peter Lang, Frankfurt am Main (1987), S. 101-106
17. **Cabal**, L.A., B. Siassi, B. Zanini, J.E. Hodgman und E.E. Hon, Factors Affecting Heart Rate Variability in Preterm Infants, *Pediatrics* 65 (1980), S. 50-56
18. **Casolo**, G.S., E. Balli, T. Taddei, J. Amuhasi and C. Gori, Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure, *Am. J. Cardiol.* 64 (1989) 18, S.1162-1167
19. **Chatfield**, C., *Analyse von Zeitreihen*, Verl. Joh. Ambr. Barth, Leipzig 1982
20. **Chatow**, U., S. Davidson, B.L. Reichman und S. Akselrod, Development and maturation of the autonomic nervous system in premature and full-term infants using spectral analysis of heart rate fluctuations, *Ped. Res.* 37 (1995) 3, S. 294-302
21. **Clairambault**, J., L. Curzi-Dascalova, F. Kauffmann, C. Médigue und C. Leffler, Heart rate variability in normal sleeping full-term and preterm neonates, *Early Hum. Dev.* 28 (1992), S. 169-183
22. **Curzi-Dascalova**, L., C. Gaudebout und C. Dreyfus-Brisac, Respiratory frequencies of sleeping infants during the first months of life: Correlations between values in different sleep states, *Early Hum. Dev.* 5, (1981), S. 39-54
23. **Denavit-Saubie**, M., M. Kalia, O. Pierrefiche, P. Schweitzer, A.S. Foutz und J. Champagnat, Maturation of Brain Stem Neurones Involved in Respiratory Rhythmogenesis: Biochemical, Bioelectrical and Morphological Properties, *Biol. Neonate* 65, (1994), S. 171-175

24. **Dolfin**, T., P. Duffy, D. Wilkes, S. England und H. Bryan, Effects of a Face Mask and Pneumotachograph on Breathing in Sleeping Infants, *Am.Rev.Respir.Dis.* 128, (1983), S. 977-979
25. **Dykes**, F.D., P.A. Ahmann, K. Baldzer, T.A. Carrigan, R. Kitney und D.P. Giddens, Breath amplitude modulation of heart rate variability in normal full-term neonates, *Pediatric Research* 20, Nr.4, (1986), S. 301-308
26. **Eckberg**, D.L., Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow, *J. Appl. Physiol.* 54[4], (1983), S. 961-966
27. **Eckoldt**, K. und E. Schubert, Zum Einfluß der Atemtiefe auf die Sinusarrhythmie des Herzens, *Acta biol. med. germ.* 34, (1975), S. 767-771
28. **Einbrodt**, Über den Einfluß der Atembewegung auf Herzschlag und Blutdruck, *Sber. Akad. Wiss. Wien; Math. Nat. Kl., 2. Abt.*, 40 (1860), S. 361-418
29. **Elghozi**, J.-L., D. Laude und A. Girard, Heart rate and blood pressure oscillations related to respiration, *Sleep and Cardioresp. Control* 217, Colloque INSERM/John Libbey Eurotext Ltd. (1991), S. 23-34
30. **Finer**, N.N., K.J. Barrington und B. Hayes, Prolonged Periodic Breathing: Significance in Sleep Studies, *Pediatrics* 89 (1992), S. 450-453
31. **Finley**, D.P. und S.T. Nugent, Periodicities in respiration and heart rate in newborns, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 61 (1983), S.329-335
32. **Fleming**, P.J., Y. Azaz und R. Wigfield, Development of thermoregulation in infancy: Possible implications for SIDS, *J. Clin. Pathol.* 45 (1992), S. 17-19
33. **Fleming**, P.J., M.R. Levine und A. Goncalves, Changes in respiratory pattern resulting from the use of a facemask to record respiration in newborn infants, *Ped. Res.*16 (1982), S.1031-1034
34. **Fleming**, P.J., A.L. Goncalves, M.R. Levine und S. Woollard, The development of stability of respiration in human infants: Changes in ventilatory responses to spontaneous sighs, *J. Physiol.* 347 (1984), S. 1-16
35. **Gaultier**, C., Cardiorespiratory Adaptation During Sleep in Infants and Children, *Pediatric Pulmonology* 19 (1995), S. 105-117
36. **Giddens**, D.P. und R.I. Kitney, Neonatal heart rate variability and its relation to respiration, *J. theor. Biol.* 113 (1985), S. 759-780

37. **Golenhofen**, K. und G. Hildebrandt, Die Beziehungen des Blutdruckrhythmus zu Atmung und peripherer Durchblutung, Pflüg. Arch. ges. Physiol. 267 (1958), S. 27-45
38. **Gordon**, D., R. Cohen, D. Kelly, S. Akselrod und D. Shannon, Sudden Infant Death Syndrome: Abnormalities in Short Term Fluctuations in Heart Rate and Respiratory Activity, Pediatric Res. 18 (1984) 10, S. 921-926
39. **Groome**, L.J., D.M. Mooney, L.S. Bentz und K.P. Singh, Spectral analysis of heart rate variability during quiet sleep in normal human fetuses between 36 and 40 weeks of gestation, Early Hum. Dev. 38 (1994), S. 1-10
40. **Haddad**, G.G., R.A. Epstein, M.A.F. Epstein, H.L. Leistner, P.A. Marino und R.B. Mellins, Maturation of ventilation and ventilatory pattern in normal sleeping infants, J. appl. Physiol. 46 (1979) 5, S. 998-1002
41. **Haddad**, G.G., H.L. Leistner, R.A. Epstein, M.A.F. Epstein, W.K. Grodin und R.B. Mellins, CO₂-induced changes in ventilation and ventilatory pattern in normal sleeping infants, J. appl. Physiol. 48 (1980) 4, S. 684-688
42. **Haidmayer**, R, K.P. Pfeiffer, T. Kenner und R. Kurz, Statistical evaluation of respiratory control in infants to assess possible risk for the Sudden Infant Death Syndrome (SIDS), Eur. J. Pediatr. 138 (1982), S. 145-150
43. **Harper**, R.M., B. Leake, J.E. Hodgman und T. Hoppenbrouwers, Developmental Patterns of Heart Rate and Heart Rate Variability During Sleep and Waking in Normal Infants and Infants at Risk for the Sudden Infant Death Syndrome, Sleep 5 (1982), S. 28-38
44. **Harper**, R.M., D.O. Walter, B. Leake, H.J. Hoffmann, G.C. Sieck, M.B. Serman, T. Hoppenbrouwers und J. Hodgman, Development of Sinus Arrhythmia During Sleep and Waking States in Normal Infants, Sleep 1 (1978), S. 33-48
45. **Hathorn**, M.K.S., Respiratory modulation of heart rate in newborn infants, Early Hum. Dev. 20 (1989), S. 81-99
46. **Hathorn**, M.K.S., Respiratory sinus arrhythmia in newborn infants, J. Physiol. 385 (1987), S. 1-12
47. **Hathorn**, M.K.S., Analysis of periodic changes in ventilation in newborn infants, J. Physiol. 285 (1978), S. 85-99
48. **Hayano**, J., Y. Sakakibara, A. Yamada, M. Yamada, S. Mukai, T. Fujinami, K. Yokoyama, Y. Watanabe und K. Takata, Accuracy of Assessment of Cardiac Vagal Tone by Heart Rate Variability in Normal Subjects, Am. J. Cardiol. 67 (1991), S. 199-204

49. **Henderson-Smart**, D.J., A.G. Pettigrew und D.J. Campbell, Clinical apnea and brain stem neural function in preterm infants, *New Engl. J. Med.* 308 (1983), S. 353-357
50. **Hering**, E., Über eine reflektorische Beziehung zwischen Lunge und Herz, *Sber. Akad. Wiss. Wien, Math. Nat. Kl., 2. Abt.*, 64 (1871), S. 333-359
51. **Hershenson**, M.B., A.A. Collin, M.E.B. Wohl und A.R. Stark, Change in contribution of the rib cage to total breathing during infancy, *Am. Rev. Respir. Dis.* 141 (1990), S. 922-925
52. **Heymann**, M.A. und A.M. Rudolph, Control of the ductus arteriosus, *Physiol. Rev.* 55 (1975), S. 62-78
53. **Hirsch**, J.A. und B. Bishop, Respiratory arrhythmia in humans: How breathing pattern modulates heart rate, *Am. J. Physiol.* 241 (1981), S. H620-H629
54. **Hirsimäki**, H., P. Kero, O. Wanne, R. Erkkola und Z. Makoi, Doppler-derived cardiac output in healthy newborn infants in relation to physiological patency of the Ductus arteriosus, *Pediatr. Cardiol.* 9 (1988), S. 79-83
55. **Hoppenbrouwers**, T., J.E. Hodgman, R.M. Harper und M.B. Stermann, Respiration during the first six months of life in normal infants: IV. Gender differences, *Early Hum. Dev.* 4 (1980) 2, S.167-177
56. **Katona**, P.G. und F. Jih, Respiratory sinus arrhythmia: non-invasive measure of parasympathetic cardiac control, *J. Appl. Physiol.* 39 (1975) 5, S. 801-805
57. **Kelly**, D.H. und D.C. Shannon, Sudden infant death syndrome and near sudden infant death syndrome: A review of the literature, *Pediatrics* 68 (1981), S. 183-186
58. **Kelman**, G.R. und K.T. Wann, Studies on sinus arrhythmia, *J. Physiol. (London)* 213 (1971), S. 59P-60P
59. **Kissel**, P., J.M. Andre und A. Jaquier, The neurocristopathies, In: *Year Book Medical Publishers*, Chicago (1981), S.1-15, 165-183, 219-221
60. **Kitney**, R.I., New findings in the analysis of heart rate variability in infants, *Automedica* 5 (1984), S. 289-310
61. **Kitney**, R.I. und H.G. Ong, An analysis of cardiorespiratory control in babies and its relation to sudden infant death syndrome, *Automedica* 7 (1986), S. 105-126
62. **Kitney**, R.I. und O. Rompelman, *The Study of Heart-Rate Variability*, Oxford Medical Engineering Series, Clarendon Press, Oxford (1980), S. 81-106

63. **Kitney**, R.I., The thermo-regulatory control system in man and its study by digital computer simulation, Ph.D. thesis, London University (1972)
64. **Koepchen**, H.P., Respiratory and Cardiovascular "Centres": Functional Entirety or Separate Structures? In: Central Neurone Environment, ed. by M.E. Schläpke, H.P. Koepchen und W.R. See, Springer-Verlag Berlin Heidelberg (1983), S. 221-237
65. **Koepchen**, H.P., Zentrale kardiorespiratorische Integration: Ein Beitrag zum Zentrenproblem, In: Hauptvorträge der Tagungen der Deutschen Physiologischen Gesellschaft (1984), S. 147-166
66. **Koepchen**, H.P. und K. Thureau, Über die Entstehungsbedingungen der atemsynchronen Schwankungen des Vagustonus (Respiratorische Arrhythmie), Pflüg. Arch. ges. Physiol. 269 (1959), S. 10-30
67. **Koopmans**, L.H.: The spectral analysis of time series. Academic Press, New York (1974)
68. **Kurz**, R., Th. Kenner, R. Haidmayer, F. Reiterer, P. Schober und C. Einspieler, Der plötzliche Säuglingstod aus kybernetischer Sicht, Pädiatrie und Pädologie 21 (1986), S. 397-408
69. **Lim**, M.K., K. Hanretty, A.B. Houston, S. Lilley und E.P. Murtagh, Intermittent ductal patency in healthy newborn infants: Demonstration by colour Doppler flow mapping, Arch. Dis. Child. 67 (1992), S. 1217-1278
70. **Lindqvist**, A., R. Erkolahti, E. Heinonen und I. Välimäki, Reactivity of autonomic nervous control of heart rate in diabetes mellitus and juvenile rheumatoid, Scand. J. Clin. Lab. Invest. 46 (1986), S. 771-777
71. **Lindqvist**, A., R. Oja, O. Hellman und I. Välimäki, Impact of thermal vasomotor control on the heart rate variability of newborn infants, Early Hum. Dev. 8 (1983), S. 37-47
72. **Lipke**, K., Die Entwicklung nieder- und hochfrequenter Rhythmen der Herzfrequenzvariabilität im ruhigen und aktiven Schlaf. Longitudinalstudie der ersten sechs Lebensmonate, Med. Dissertation, Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin (1996)
73. **Lishner**, M., S. Akselrod, V.M. Avi, O. Oz, M. Divon und M. Ravid, Spectral analysis of heart rate fluctuations. A non-invasive, sensitive method for the early diagnosis of autonomic neuropathy in diabetes mellitus, J. Auton. Nerv. Syst. 19 (1987), S. 119-125
74. **Litscher**, G., G. Pfurtschneller, F. Bes und E. Poiseau, Respiration and heart rate variation in normal infants during quiet sleep in the first year of life, Klin. Pädiatr. 205 (1993), S. 170-175

75. **Malik, M.**, T. Cripps, T. Farrell und A. J. Camm, Prognostic value of heart rate variability after myocardial infarction. A comparison of different data-processing methods, *Med. Biol. Eng. Comput.* 27 (1989), S. 603-611
76. **Malliani, A.**, M. Pagani, F. Lombardi und O. Rimoldi, Low Frequency oscillation of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathetic modulation of cardiovascular function, In: *Blood Pressure and Heart Rate Variability*, Eds.: Di Rienzo, M. et al., IOS Press (1992), S. 215-229
77. **Mandorla, S.**, The ductus arteriosus in healthy newborn infants studied by continuous Doppler guided by two-dimensional Doppler colour echocardiography, *G. Ital. Cardiol.* 20 (1990), S. 705-712
78. **Menzel, K.**, Kardiorespiratorische Adaptation des Neugeborenen, In: , *Wiss. Beitr. d. F.-Schiller-Universität Jena: "Postnatale Anpassung - Grenze zwischen Physiologie und Pathologie"* (1981), S. 25-39
79. **Mrowka, R.**, Lineare und nichtlineare Eigenschaften der Herzfrequenzregulation bei gesunden Neugeborenen und langzeitbeatmeten Frühgeborenen. Parameter der Instantanen Herzfrequenz bei Kindern mit Bronchopulmonaler Dysplasie und die Entwicklung dieser Parameter nach der Geburt. *Med. Dissertation, Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin* (1997)
80. **Nugent, S.T.** und J.P. Finley, Spectral analysis of periodic and normal breathing in infants, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, BME-30 (1983), S. 672-676
81. **Otto, K.**, Longitudinalstudie zur Entwicklung von Atmungs-parametern, insbesondere der niederfrequenten Atmungsrythmen, in den ersten sechs Lebensmonaten bei gesunden Säuglingen. *Med. Dissertation, Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin* (1996)
82. **Pagani, M.**, F. Lombardi, S. Guzzetti, O. Rimoldi, R. Furlan, P. Pizzinelli, G. Sandrone, G. Malfatto, S. Dell'Orto, E. Piccaluga, M. Turiel, G. Baselli, S. Cerutti und A. Malliani, Power Spectral Analysis of Heart Rate and Arterial Pressure Variabilities as a Marker of Sympatho-Vagal Interaction in Man and Conscious Dog, *Circ. Res.* 59 (1986), S. 178-193
83. **Patzak, A.**, J. Ebner, C. Johl, E.-U. Berndt, W. Orlow und H. Camann, Cardiorespiratory relations during voluntary controlled breathing, *Wiss. Z. Humboldt-Univ. Berlin, Med.* 41 (1992) 3, S. 121-129
84. **Paul, K.**, J. Dittrichová und E. Pavliková, The Course of Quiet Sleep in Infants, *Biol. Neonate* 23 (1973), S. 78-89
85. **Podlesch, I.**, Anaesthesie und Intensivbehandlung im Säuglings- und Kindesalter, Thieme Verlag, Stuttgart (1977)

86. **Prechtl**, H.F.R., The behavioural states of the newborn infant, *Brain Res.* 76 (1974), S. 185-212
87. **Radvanyi**, M.F. und F. Morel-Kahn, Sleep and heart rate variations in premature and full term babies, *Neuropädiatrie* 7 (1976) 3, S. 302-312
88. **Ramet**, J., M. Dehan und Cl. Gaultier, Cardiac and respiratory vagal reactivity in infants, *Sleep and Cardioresp. Control* 217, Colloque INSERM/John Libbey Eurotext Ltd. (1991), S. 145-153
89. **Ramet**, J., J.P. Praud, A.M. D'Allest, A. Carofilis, M. Dehan, C. Guilleminault und Cl. Gaultier, Effect of maturation on heart rate response to ocular compression test during rapid eye movement sleep in human infants, *Pediatr. Res.* 24 (1988), S. 477-480
90. **Ravenswaaij-Arts**, C.M. van, J.C. Hopman, L.A. Kollee, J.P. van Amen, G.B. Stoelinga und H.P. van Geijn, Influences on heart rate variability in spontaneously breathing preterm infants, *Early Hum. Dev.* 27 (1991), S. 187-205
91. **Richards**, J.M., J.R. Alexander, E.A. Shineborne, M. de Swiet, A.J. Wilson und D.P. Southall, Sequential 22-Hour Profiles of Breathing Patterns and Heart Rate in 110 Full-Term Infants During Their First 6 Months of Life, *Pediatrics* 74 (1984) 5, S. 763-777
92. **Richter**, D.W., K.M. Spyer, M.P. Gilbey, E.E. Lawson, C.R. Bainton und Z. Wilhelm, On the Existence of a Common Cardiorespiratory Network, In: *Cardiorespiratory and Motor Coordination*, ed. by H.P. Koepchen und T. Huopaniemi, Springer-Verlag Berlin Heidelberg (1991), S. 118-130
93. **Rogers**, M.C., J.B. Richmond, The autonomic nervous system. In: *Perinatal physiology*. Ed.: U. Stave. Plenum Medical Book: Company New York and London (1978), S. 727-737
94. **Rompelman**, O. und W.Ph. Pijnacker Horndijk, New methode for the assessment of neonatal respiratory sinus arrhythmia, *Med. Biol. Eng. Comput.* 25 (1987), S. 481-486
95. **Rother**, M., H. Witte und M. Eiselt, Heart rate fluctuation analysis in newborns. A review on possibilities, limitations and possibilities of misinterpretation, In: *Sleep and Cardiorespiratory Control* 217, Colloque INSERM/John Libbey Eurotext Ltd., (1991), S. 265
96. **Rother**, M., H. Witte, M. Eiselt und U. Zwiener, Rechnergestützte Analyse kardiorespiratorischer Daten im Neugeborenenalter, In: *Herzfrequenzvariabilität - Eine Möglichkeit zur Diagnostik neurol. Erkrankungen*, S. Hirzel Verlag Leipzig 1990, S.37-44

97. **Rother**, M., H. Witte, U. Zwiener, M. Eiselt und P. Fischer, Cardiac aliasing - a possible cause for the misinterpretation of cardio-respirographic data in neonates, *Early Hum. Dev.* 20 (1989), S. 1-12
98. **Rudolph**, A.J., C. Valbona und M.M. Desmond, Cardiodynamic studies in the newborn. 3. Heart rate patterns in infants with idiopathic respiratory distress syndrome, *Pediatrics* 36 (1965), S. 551-559
99. **Saul**, J.Ph., Beat-to-Beat Variations of Heart Rate Reflect Modulation of Cardiac Autonomic Outflow, *NIPS* 5 (1990), S.32-37
100. **Sayers**, B.McA., Analysis of Heart Rate Variability, *Ergonomics* 16 (1973), S. 17-32
101. **Schäfer**, T., Entwicklung der Atmung gesunder Säuglinge im ersten Lebensjahr - Polysomnografische Untersuchungen, Med. Dissertation, Ruhr-Universität zu Bochum (1989).
102. **Schechtman**, V.L., R.M. Harper und K.A. Kluge, Development of Heart Rate Variation Over the First 6 Months of Life in Normal Infants, *Pediatr. Res.* 26 (1989), S. 343-346
103. **Schubert**, E., Zur Altersabhängigkeit des Zusammenhanges zwischen Sinusarrhythmie und Atemvolumen, *Wiss. Z. Humboldt-Univ. Berlin, Med.* 39 (1990) 2, S. 95-97
104. **Schwartze**, H. und P. Schwartz, Physiologie des Foetal-, Neugeborenen- und Kindesalters, Akademie Verlag, Berlin (1977)
105. **Smith**, C.A. und N.M Nelson, The physiology of the newborn infant, Thomas Publishers, Springfield (1976)
106. **Spyer**, K.M. und M.P. Gilbey, Cardiorespiratory Interactions in Heart Rate Control, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 533 (1988), S. 358-367
107. **Spyer**, K.M., Central Nervous Integration of Cardiorespiratory Control, In: *Comprehensive Human Physiology*, Vol. 2, Ed. by R.Greger and U. Windhorst, Springer-Verlag Berlin Heidelberg (1996), S. 2129-2144
108. **Statistisches Bundesamt**, Statistisches Jahrbuch der Bundesrepublik Deutschland 1996; S. 78-79 und S. 428
109. **Strang**, L.B., Neonatale Respiration. Physiological and Clinical Studies, Blackwell Scientific Publ., Oxford, London, Edinburgh, Melbourne (1977)
110. **Thompson**, C.R., J.S. Brown, H. Gee und E.W. Taylor, Heart Rate Variability in healthy term newborns: the contribution of respiratory sinus arrhythmia, *Early Hum. Dev.* 31 (1993), S. 217-228

111. **Vecchierini-Bliveau**, M.F. und B. Nogues, Respiratory and cardiac rates in 2-month-old normal infants: nycthemeral changes, Sleep and Cardioresp. Control 217, Colloque INSERM/John Libbey Eurotext Ltd. (1991), S. 256
112. **Veelken**, N., Sudden Infant Death Syndrome in Hamburg. Eine epidemiologische Analyse von 62 Fällen. Monatsschr. Kinderheilkd. 134 (1986), S. 10-13
113. **Witte**, H. und M. Rother, Better quantification of neonatal respiratory sinus arrhythmia - progress by modelling and model-related physiological examinations, Med. Biol. Eng. Comput. 27 (1989), S. 298-306
114. **Witte**, H., U. Zwiener, M. Rother und S. Glaser, Evidence of a previously undescribed form of respiratory sinus arrhythmia (RSA) - the physiological manifestation of "cardiac aliasing", Pflüg. Arch. ges. Physiol. 412 (1988), S. 442-444
115. **Yamasaki**, S., A. Stolfi, A.S. Pickoff, Characterisation of responses of neonatal sinus and AV nodes to critically timed, brief vagal stimuli, Am. J. Physiol. 260 (1991) 2[2], S. H459-H464

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. habil. E. Schubert gilt ein ganz herzliches Dankeschön für die Überlassung des Dissertationsthemas und die vielen, die Arbeit begleitenden, wertvollen Hinweise und Anregungen.

Bedanken möchte ich mich von ganzem Herzen bei Herrn Dr. med. A. Patzak für die zahlreichen konstruktiven Anregungen. Seine ständige Ansprechbarkeit bei auftretenden Fragen und seine unermüdliche Motivation in schwierigen Phasen der Arbeit trugen wesentlich zum Gelingen des Projektes bei.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. W. Orlow aus dem Institut für Medizinische Informatik der Charité für die Erstellung und ständige Verbesserung einiger Auswerte- und der Korrekturprogramme. Desgleichen möchte ich mich recht herzlich bei meinem Kommilitonen R. Mrowka für die Erstellung der Programme zur Auswertung der Kohärenzspektren und für die Hilfe beim Umgang mit dem UNIX-Rechner bedanken.

An Frau Uta Stangenberg richtet sich mein herzlicher Dank aufgrund Ihrer freundlichen und unermüdlichen Hilfe bei der Datenerhebung und -verarbeitung. Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. med. E. Windt für die Hilfe bei der Probandengewinnung. Ein weiteres Dankeschön gilt meinen ehemaligen Kommilitonen Dr. med. K. Lipke, Dr. med. K. Otto und A. Unbehauen für die vielen kleinen Tips und die Hilfe bei Problemen mit den Computern.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Familie und den Freunden des Hellerauer Kreises, die mir so manches Mal den Rücken freihielten und mir den nötigen Antrieb verschafften.

Berlin, Dezember 1997

Peter Aikele

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, daß die vorliegende Dissertation von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfaßt wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, Dezember 1997

Lebenslauf

Zur Person

Name Peter Aikele

Anschrift Ackerstraße 21
10115 Berlin
Tel.: 030-2835565

geboren am 27.04.1967
in Dresden

Familienstand ledig

Schul Ausbildung

1.-10. Klasse - 9/1973 - 8/1983; 84. Polytechnische
Oberschule, Dresden

Abitur - 9/1983 - 8/1985; Erweiterte Oberschule
"Pestalozzi", Dresden

Vorpraktikum

- 9-10/1985 Orthopädische Klinik der
Medizinischen Akademie Dresden

Wehrdienst

- 11/1985 - 9/1988

Studium Humanmedizin

- 9/1988 bis 9/1994 Medizinstudium an der
Humboldt-Universität zu Berlin,
- 9/1994 Abschluß der ärztlichen Prüfung mit
der Gesamtnote "gut"

Ärztliche Tätigkeit

- 10/1994 - 3/1996 Arzt im Praktikum, Chirurgie,
KH Strausberg
- 4 - 9/1996 Assistenzarzt, Chirurgie,
KH Strausberg
- seit 11/1996 regelmäßig Dienste in der
Rettungsstelle des KH Strausberg und
Tätigkeit als Notarzt

Studium Zahnmedizin

- seit 10/1996 Zahnmedizinstudium an der
Humboldt-Universität zu Berlin (notwendig für
die Ausbildung zum Facharzt für Mund-,
Kiefer- und Gesichtschirurgie)

Anhang: Publikationsliste

Berlin, Dezember 1997

Publikationsliste

1. Patzak, A., **P. Aikele**, R. Mrowka, W. Orlow, A. Unbehauen und E. Schubert: Rhythmische Interaktionen von Atmung und Herzfrequenz im ruhigen Schlaf gesunder Säuglinge. *Somnologie* 2: 79-84, 1997
2. Patzak, A., K. Lipke, **P. Aikele**, E. Schubert: Development of chronotropic heart control in newborns in the first month of life. In: *The cardiac electric field*, I. Ruttkay-Nedecky and L. Bacharova (eds.), SAV, Bratislava, S. 87-91, 1994
3. Orlow, W., A. Patzak, **P. Aikele** and E. Schubert: Respiratory influences on heart rate fluctuations during the first six months of life. In: *Building Bridges in Electrophysiology* (v. Osterom, A., T. F. Oostendorp, and G. J. H. Uijen, eds.), University Press Nijmegen, 1995, S. 213-214
4. Orlow, W., A. Patzak, E. Schubert, E. Windt, K. Otto, K. Lipke, **P. Aikele**, and E.-U. Berndt: Automatic analysis of respirograms from newborns in the first six months of life. Colloquium "Control of breathing during development. Apnea in the newborn and in Sudden Infant Death Syndrome". Nancy - Pont-a-Mousson, 7.-9. Sept. 1992, Abstraktband
5. Patzak, A., E. Schubert, W. Orlow, E. Windt, K. Otto, K. Lipke and **P. Aikele**: Respiratory and cardiac control in healthy infants during the first six postnatal months. VII. Internationales Berliner Symposium "Forschung in der Perinatalen Medizin", 8.-10. Juni 1994, (Abstrakt), *Pädiatr. Grenzgeb.* 33: 317-318, 1994
6. **Aikele, P.**, A. Patzak: Development of cardiorespiratory interaction in healthy infants during the first months of life. XXXII. Congress of the International Union of Physiological Sciences, August 1st-6th, Glasgow, 1993